

Sobre el uso de Pfizer y Moderna COVID-19 Vacunas de ARNm en niños y adolescentes

Michael Palmer, MD Sucharit Bhakdi, MD, y Wolfgang Wodarg, MD

29 de abril de 2022

doctores4covidetica.org

Resumen

Este documento brinda un análisis integral de riesgo-beneficio del uso de las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna en niños y adolescentes, y argumenta que las vacunas no son necesarias ni seguras y no se ha demostrado que sean eficaces, particularmente cuando considerando la variante Omicron de SARS-CoV-2, que actualmente domina en todo el mundo. Además de la evidencia de daño manifiesto de los sistemas de notificación de eventos adversos de EE. UU. y la UE, también aborda el riesgo de genotoxicidad de las vacunas de ARNm, que debido a la evidencia experimental reciente de su integración en los genomas de las células huésped debe considerarse urgente.

Contenido

Resumen	3
1 No es necesaria la vacunación de los niños adolescentes contra el COVID-19	4
1.1 ¿Qué muestra la evidencia disponible?	4
1.1.1 La tasa de letalidad de COVID-19 en la población general es baja.	4
1.1.2 COVID-19 tiene una prevalencia y gravedad particularmente bajas en niños y adolescentes.	4
1.1.3 COVID-19 puede ser tratado.	5
1.1.4 Muchas personas tienen inmunidad natural al SARS-CoV-2.	5
1.1.5 La transmisión asintomática de COVID-19 no es relevante.	6
2 Las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 carecen de eficacia	7
2.1 ¿Qué muestra la evidencia?	7
2.1.1 Eficacia absoluta frente a relativa.	7
2.1.2 Impacto negativo de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 en la morbilidad general en adolescentes.	7
2.1.3 Afirmaciones improbables y contradicciones absolutas en la evidencia de Pfizer sobre la eficacia	8
2.1.4 Afirmaciones improbables y contradicciones en la evidencia de Moderna sobre la eficacia. . .	11
2.2 ¿Qué pruebas faltan para sustentar el caso?	13
2.2.1 Prevención de enfermedades graves y mortalidad.	13

2.2.2 Efectividad para aquellos con alto riesgo de COVID-19 grave	14
2.2.3 Efectividad contra los efectos a largo plazo de la enfermedad COVID-19.....	15
2.2.4 Reducción de la transmisión.....	15
2.2.5 Duración de la protección.....	15
2.2.6 Esfuerzos inadecuados para determinar la dosis óptima.....	16
2.2.7 Resumen.....	16
2.3 ¿Se puede esperar que los tipos actuales de vacunas contra el COVID-19 detengan de manera efectiva la infección y la transmisión?.....	16
2.3.1 Variabilidad genética de los virus.....	17
2.3.2 Inmunidad inducida por vacunas versus natural.....	18
2.3.3 La sucesión de variantes del SARS-CoV-2 en Italia.....	18
2.3.4 Estudios recientes sobre la eficacia de las vacunas contra la COVID.....	19
2.3.5 Eficacia vacunal frente a las variantes Delta y Omicron.....	20
2.3.6 Inmunidad mucosa frente a sistémica.....	21
2.3.7 Conclusión.....	21
3 Las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 carecen de seguridad	22
3.1 ¿Qué muestra la evidencia?.....	22
3.1.1 Los datos preclínicos de experimentos con animales indican potencial para daño grave.....	22
3.1.2 Contaminaciones derivadas del proceso de fabricación.....	25
3.2 Eventos adversos después del inicio de las vacunas.	26
3.2.1 Total de casos y muertes notificados a EudraVigilance y VAERS.	26
3.2.2 Infartos y miocarditis o pericarditis por grupos de edad.	27
3.2.3 Otros eventos graves relacionados con la alteración de la coagulación sanguínea.	28
3.2.4 Abortos espontáneos.	29
3.2.5 Otras reacciones graves.	29
3.2.6 Pfizer ignora la evidencia de daño grave en su propio base de datos de eventos.	29
3.3 Pruebas faltantes.	30
3.3.1 Farmacocinética adecuada.	30
3.3.2 Interacciones medicamentosas.	30
3.3.3 Genotoxicidad.	31
3.3.4 Toxicidad para la reproducción.	31
3.3.5 Autoinmunidad.	31
3.3.6 Mejora dependiente de anticuerpos.	32
3.4 Genotoxicidad de las vacunas de ARNm: evidencia reciente.	33
3.4.1 Inserción genómica de virus de ARN a través de actividades de transcriptasa inversa celular.	33
3.4.2 El papel biológico de los retrotransposones celulares.	34
3.4.3 Secuencias de ADN genómico derivadas de virus de ARN no retrovirales.	34
3.4.4 Resumen.	35
3.5 El estado actual de la evidencia.	35
3.5.1 Se insertan copias de ADN del ARNm de la vacuna Pfizer COVID-19 en el genoma de la célula huésped.	35

3.5.2 Expresión a largo plazo de la proteína espiga.	36
3.5.3 Resumen.	36
3.6 Riesgos conocidos y plausibles que surgen de los riesgos ge- inserción económica de la vacuna Pfizer COVID-19.	36
3.6.1 Probabilidad de que la inserción de ADN ocurra in vivo.	36
3.6.2 Consecuencias biológicas de la inserción de ADN.	37
3.6.3 Resumen.	38
3.7 Potencial genotóxico de las nanopartículas lipídicas.	38
3.7.1 Efecto citotóxico de los lípidos catiónicos.	38
3.7.2 Indicaciones de daño genético debido a lípidos catiónicos en la vacuna de ARNm de Moderna.	39
3.7.3 Sensibilidad de los linfocitos a los agentes citotóxicos.	40
3.7.4 Resumen.	40
3.8 La evaluación de la EMA de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 no cumplió con las regulaciones de la UE.	40
3.8.1 Incumplimiento de la presentación de estudios de mutagenicidad.	40
3.8.2 Las vacunas basadas en genes son una forma de “terapia avanzada”.	40
3.8.3 Falta de aplicación de la evaluación del riesgo de integración del genoma.	41
3.8.4 Resumen.	41
 firmas	 42
Breves biografías de los autores.	42
Referencias	43

Resumen

Esta pericial sobre el uso de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 en niños y adolescentes se divide en tres secciones, que tratarán las siguientes preguntas, en orden:

1. ¿Es necesaria la vacunación de niños y adolescentes contra el COVID-19?
2. ¿Son efectivas las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna?
3. ¿Son seguras estas vacunas?

Los argumentos presentados en la **Sección 1** pertenecen a todas las vacunas COVID-19, mientras que las de las Secciones 2 y 3 aplicar específicamente a las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19.

Sección 1 demostrará que la vacunación de los adolescentes COVID-19 es innecesaria, porque

- en este grupo de edad la enfermedad es casi siempre leve y benigna;
- para los raros casos clínicos que lo requieren, el tratamiento está fácilmente disponible;
- la inmunidad a la enfermedad está muy extendida, debido a una infección previa con el virus (SARS-CoV-2) o con otras cepas de coronavirus; y
- Es muy poco probable que los adolescentes asintomáticos transmitan la enfermedad a otras personas que podrían tener un mayor riesgo de infección.

Sección 2 demostrará que las afirmaciones de eficacia que los fabricantes (Pfizer y Moderna) atribuyen a sus vacunas, a saber, 95 % de eficacia en adultos y 100 % en adolescentes, son

- engañoso, porque estos números pertenecen a eficacia relativa, no *absoluta*, siendo esta última inferior al 1%;
- engañosos, porque se refieren a un punto final de evaluación arbitrariamente definido y clínicamente sin sentido, mientras que no se ha demostrado ninguna eficacia contra la mortalidad;
- obsoletos, porque la cepa original del virus SARS-CoV-2, contra la cual se desarrollaron, ha sido reemplazada desde entonces por una sucesión de variantes cada vez más mutadas; y
-
- aparentemente totalmente fraudulento.

Sección 3 mostrará que los perfiles de seguridad de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 son catastróficamente malos. Se discutirá que

- Pfizer, Moderna y la EMA han descuidado sistemáticamente la evidencia de los ensayos preclínicos con animales que apuntaban claramente a los graves peligros de los eventos adversos;
- las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 han causado miles de muertes desde su introducción;
- las agencias que otorgaron la autorización de uso de emergencia para estas vacunas cometieron graves errores y omisiones en sus evaluaciones de riesgos para la salud conocidos y posibles;
- La evidencia reciente muestra que el ARNm de la vacuna Pfizer COVID-19 (y presumiblemente también de la vacuna Moderna) se puede copiar en el ADN dentro de las células huésped humanas y luego integrarse en el ADN celular. Esto implica graves riesgos no solo para los propios vacunados, como cáncer y enfermedades autoinmunes, sino también para su descendencia.

La única conclusión posible de este análisis es que no se puede permitir el uso de estas vacunas en niños y adolescentes, y que se debe detener de inmediato su uso continuo en todos y cada uno de los grupos de edad.

1 La vacunación de los niños adolescentes contra el COVID-19 es innecesaria

1.1 ¿Qué muestra la evidencia disponible? Hay varias líneas de evidencia que muestran que la vacunación de niños y adolescentes contra el COVID-19 es innecesaria.

1.1.1 La tasa de letalidad de COVID-19 en la población general es baja. La gran mayoría de todas las personas infectadas con COVID-19 se recupera después de una enfermedad menor, a menudo poco característica. Según el epidemiólogo líder mundial John Ioannidis [1,2], la tasa de mortalidad por infección de COVID-19 es del orden del 0,15 % al 0,2 % en todos los grupos de edad, con un sesgo muy fuerte hacia las personas mayores con comorbilidades. Esta tasa no supera el rango comúnmente observado con la gripe, frente a la cual no se considera urgente ni necesaria la vacunación de niños y adolescentes.

1.1.2 La COVID-19 tiene una prevalencia y una gravedad particularmente bajas en niños y adolescentes. En los EE. UU. y a partir de abril de 2020, los menores de 18 años representaron solo el 1,7 % de todos los casos de COVID-19 [3,4]. Dentro de este grupo de edad, los casos más graves se observaron entre los bebés muy pequeños [4]. Esto es consistente con la falta de inmunidad cruzada a la COVID-19 en los bebés, que en otros grupos de edad se confiere por la exposición anterior a los coronavirus humanos respiratorios regulares. Entre los niños un poco mayores, se observó un síndrome inflamatorio multisistémico peculiar a principios de 2020.[5]; posiblemente, estos pacientes también carecían de inmunidad.

Tenga en cuenta, sin embargo, que algunos autores consideran más probable un mecanismo de hipersensibilidad posinfecciosa.⁶]; esto sugeriría un riesgo significativo de reacciones adversas debido a la hipersensibilidad a la vacunación también en estos niños.

De manera similar, se informaron tasas de infección bajas entre los muy jóvenes en China, con menos del 1% de los casos en niños menores de 10 años y otro 1% en niños de 10 a 19 años [7]. Además, en este grupo de edad, la enfermedad tiende a ser muy leve.⁴]. Por lo tanto, los niños y adolescentes corren un riesgo particularmente bajo de sufrir daños por la infección por COVID-19. Por lo tanto, es innecesaria la vacunación de niños y adolescentes para protegerlos de la enfermedad.

1.1.3 COVID-19 puede ser tratado. Numerosos médicos experimentados han colaborado en el establecimiento de pautas de tratamiento efectivas para el COVID-19 clínicamente manifestado.⁸]. Las opciones de tratamiento están disponibles tanto para la etapa inicial de la enfermedad, en la que se hace hincapié en la inhibición de la replicación viral, como para la etapa posterior, en la que la terapia antiinflamatoria es primordial.⁹]. Dos fármacos que se han utilizado con éxito en la etapa inicial son la hidroxicloroquina y la ivermectina. Ambos fármacos han sido, y continúan estando en uso contra una variedad de otras enfermedades. La ivermectina, por ejemplo, se considera lo suficientemente segura como para usarse no solo para tratar la sarna manifestada, una infección parasitaria de la piel que es desagradable pero no grave, sino incluso de manera profiláctica en contactos asintomáticos de personas infectadas con sarna [10]. Teniendo en cuenta que la ivermectina reduce la replicación del virus SARS-CoV-2 en cultivo celular por un factor de aproximadamente 5000 [11], sus favorables efectos clínicos no sorprenden en absoluto.

La ivermectina también se usa ampliamente en el tratamiento de enfermedades parasitarias tropicales como la oncocercosis (ceguera de los ríos), por lo que se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Sin embargo, con el COVID-19, la OMS considera adecuado advertir contra el uso de este mismo fármaco conocido y seguro fuera de los ensayos clínicos [12]. Esta política no puede justificarse racionalmente, y ha sido muy apropiadamente anulada por las autoridades sanitarias nacionales o regionales e ignorada por médicos individuales en todo el mundo. También con la hidroxicloroquina, existe evidencia sólida de su eficacia contra el COVID-19 a partir de un estudio clínico a gran escala en Brasil [13].

La disponibilidad de un tratamiento eficaz anula la justificación del uso de vacunas de emergencia en todos los grupos de edad, incluidos también los adolescentes.

1.1.4 Muchas personas tienen inmunidad natural al SARS-CoV-2. Debido a los muchos defectos y deficiencias inherentes de los métodos de diagnóstico de uso común [14–16], es imposible determinar con precisión las proporciones de quienes ya han sido infectados con SARS-CoV-2 y quienes no. Sin embargo, hay indicios de que la proporción de quienes tienen inmunidad natural es alta:

- En un estudio realizado a principios de 2021, aproximadamente el 60 % de las personas de prueba seleccionadas al azar de la Columbia Británica tenían anticuerpos detectables contra múltiples proteínas del SARS-CoV-2 (comunicación personal de Stephen Pelech, Universidad de la Columbia Británica), lo que indica una infección anterior con el virus: a diferencia de la vacunación, que induciría anticuerpos contra una sola proteína (la espiga).
- Números comparables fueron informados más recientemente por Alejo et al. [17]: en el que se detectaron anticuerpos específicos contra la proteína espiga del SARS-CoV-2 en el 99 % de las personas con antecedentes confirmados de COVID-19, en el 55 % que creían haber tenido COVID-19 pero nunca se hicieron la prueba y en el 11 % con sin antecedentes sospechosos de la enfermedad clínica.

- La inmunidad protectora, posiblemente debido a la inmunidad cruzada inducida por coronavirus respiratorios distintos del SARS-CoV-2, probablemente existe en muchas personas sin anticuerpos específicos para la proteína de espiga del SARS-CoV-2. En este contexto, debemos señalar que los linfocitos T (en lugar de los anticuerpos) tienen un papel dominante en la inmunidad al SARS-CoV-2. [18].

Un estudio reciente del Reino Unido iluminó de manera sorprendente el papel de la inmunidad "sigilosa" en ausencia de anticuerpos [19]. Los investigadores inocularon experimentalmente a 36 voluntarios por vía intranasal con una dosis alta de SARS-CoV-2. A pesar de que todos estos sujetos habían sido preseleccionados exhaustivamente por no haber tenido COVID-19 ni haber sido vacunados, solo 18 sujetos de los 36 se infectaron (y dos sujetos más fueron excluidos debido a anticuerpos preexistentes que se detectaron post-hoc). Esto sugiere que, incluso entre aquellos sin antecedentes de infección y sin anticuerpos específicos, la inmunidad natural está muy extendida.

Se ha descubierto que la infección pasada por COVID-19 protege de manera muy confiable contra la reinfección [20], y se detecta una fuerte inmunidad humoral y celular específica en casi todos los individuos recuperados, y también en aquellos que permanecieron asintomáticos durante toda la infección [21]. Por lo tanto, una gran proporción de personas en todos los grupos de edad, incluidos los adolescentes, ya tienen una inmunidad específica y confiable contra el COVID-19. Lo más probable es que aquellos que no tienen esa inmunidad específica estén protegidos contra enfermedades graves por la inmunidad cruzada; esto es consistente con la observación de reacciones inmunes de tipo memoria entre aquellos que experimentan su primera infección [21–23]. Esta inmunidad cruzada será particularmente eficaz y protectora en niños, adolescentes y adultos jóvenes sanos.

Las personas con inmunidad específica o suficiente inmunidad cruzada no obtendrán ningún beneficio significativo al someterse a una vacunación experimental [24]. La vacunación indiscriminada, independientemente de la inmunidad natural preexistente, no puede justificarse racionalmente. Ningún médico competente recomendaría una vacuna contra el sarampión a alguien con antecedentes de sarampión; y no hay absolutamente ninguna razón para tratar el COVID-19 de manera diferente.

1.1.5 La transmisión asintomática de COVID-19 no es relevante. Una justificación citada con frecuencia para vacunar a las personas que no corren el riesgo de contraer una enfermedad grave es la necesidad de inducir la "inmunidad colectiva": los pocos que corren un alto riesgo deben protegerse evitando la propagación del virus en la población general.

Un subtexto de esta justificación es la idea de "propagación asintomática": se supone que las personas que han sido infectadas pero que no muestran signos de ello más que una prueba de PCR positiva transmiten esta infección a otras personas susceptibles. Si aceptamos la idea de que tal propagación asintomática es importante, entonces la vacunación masiva preventiva podría aparecer como el único medio de protección confiable de las personas en riesgo.

Sin embargo, se ha determinado sin ambigüedades que dicha transmisión asintomática no es epidemiológicamente significativa. En un estudio a gran escala, que involucró a casi 10 millones de residentes chinos, no se pudieron rastrear nuevas infecciones a personas que dieron positivo por SARS-CoV-2 por PCR, pero que no mostraron ningún otro signo de infección [25]. Esto concuerda con varios estudios que compararon la PCR con el aislamiento del virus en cultivo celular entre pacientes con enfermedad aguda por COVID-19. En todos los casos, el crecimiento del virus en el cultivo celular cesó cuando los síntomas disminuyeron, o muy poco tiempo después, mientras que la PCR permaneció positiva durante semanas o meses después. [26, 27]. En consecuencia, se propuso utilizar cultivo celular en lugar de PCR para evaluar la infecciosidad y determinar la duración del aislamiento. [27].

Aunque en principio es posible que algunas personas se infecten sin síntomas clínicos [19], los hallazgos anteriores indican que restringir el contacto de las personas en riesgo con aquellas que presenten,

o hayan presentado muy recientemente, síntomas de enfermedad respiratoria aguda sería eficaz y suficiente como medida de protección. Por lo tanto, no se requieren vacunas masivas indiscriminadas de personas que no corren el riesgo de contraer una enfermedad grave para lograr dicha protección.

2 Las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 carecen de eficacia

2.1 ¿Qué muestra la evidencia? Pfizer y Moderna promocionan persistentemente la eficacia del 95 % de sus vacunas, según los ensayos clínicos que formaron la base de las aprobaciones de emergencia otorgadas por la FDA [28,29] y la Unión Europea [30,31]. Estudios de Pfizer [32] y Moderna [33] más recientes en adolescentes, la supuesta eficacia se ha elevado a no menos del 100%. Sin embargo, estas afirmaciones no pueden tomarse al pie de la letra.

2.1.1 Eficacia absoluta frente a relativa. En el primer ensayo clínico publicado de Pfizer/BioNTech, 43 548 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 43 448 recibieron inyecciones. La vacuna experimental (BNT162b2) se administró a 21 720 personas, mientras que 21 728 recibieron placebo. En ambos grupos, se registró un total de 170 "casos" de COVID-19, de los cuales 162 ocurrieron en el grupo de placebo, mientras que 8 se observaron en el grupo de BNT162b2. Basado en estas cifras— $8/162 \approx 5\%$: Pfizer procedió a reclamar una eficacia del 95%. Claramente, sin embargo, esta eficacia es sólo un *Valor Relativo*: en términos absolutos, menos del 1 % del grupo del placebo desarrolló COVID-19 y, por lo tanto, menos del 1 % del grupo de la vacuna estuvo protegido.

La situación es similar con el ensayo posterior, más pequeño, realizado en adolescentes de 12 a 15 años [32]. Aquí, el grupo de vacunas comprendía 1131 personas, mientras que el grupo de placebo incluía 1129 personas. En el último grupo, 16 personas fueron posteriormente diagnosticadas con COVID-19, mientras que no ocurrieron tales casos en el grupo de la vacuna. Fiel a su estilo, Pfizer/ BioNTech convirtió esta eficacia absoluta del 1,4 % en una relativa del 100 %; solo el último valor se destaca en el resumen del estudio publicado.

Con la vacuna de Moderna, el panorama es esencialmente el mismo. En el primer ensayo clínico publicado, la vacuna experimental se administró a 14 134 personas y 14 073 recibieron placebo. En ambos grupos, se registró un total de 95 "casos" de COVID-19, de los cuales 90 ocurrieron en el grupo del placebo, mientras que se observaron 5 casos en el grupo de la vacuna. En consecuencia, Moderna presentó esto como evidencia de una eficacia del 94,5 %. Sin embargo, menos del 0,6 % del grupo del placebo desarrolló COVID-19 y, por lo tanto, menos del 0,6 % del grupo de la vacuna estuvo protegido. En su estudio posterior sobre adolescentes de 12 a 17 años [33], el grupo de la vacuna comprendía 2163 personas, mientras que el grupo de placebo incluía 1073 personas. En el último grupo, un gran total de cuatro (4) personas fueron posteriormente diagnosticadas con COVID-19; ninguno de estos casos fue grave. No se detectaron casos de COVID-19 en el grupo vacunado. Como era de esperar, Moderna presentó esta eficacia absoluta del 0,37 % como relativa del 100 %.

2.1.2 Impacto negativo de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 en la morbilidad general en

adolescentes. En el estudio de vacunas citado de Pfizer en adolescentes, se determinó un "caso" de COVID-19 de la siguiente manera:

La definición de COVID-19 confirmado incluía la presencia de ≥ 1 síntoma (es decir, fiebre, tos nueva o aumentada, dificultad para respirar nueva o aumentada, escalofríos, dolor muscular nuevo o aumentado, pérdida nueva del gusto u olfato, dolor de garganta, diarrea, vómitos) y ser SARS-CoV-2 NAAT- positivo [= PCR-positivo] durante, o dentro de los 4 días antes o después del período sintomático (ya sea en el laboratorio central o en un centro de pruebas local y usando una prueba aceptable).

Por lo tanto, un solo síntoma de una larga lista de síntomas no característicos, más un resultado positivo de una prueba de PCR poco confiable [14–16], se consideró suficiente para establecer el diagnóstico. Si bien el estudio continúa enumerando varios criterios clínicos de enfermedad grave, no da ninguna indicación de que estos se hayan observado realmente entre los sujetos de prueba. Por lo tanto, se puede suponer que se produjeron muy pocos casos no graves y ningún caso clínicamente grave de COVID-19 en toda la población de prueba.

En marcado contraste con estos números relacionados con la enfermedad de la que se supone que protege la vacunación, los efectos secundarios de la vacunación fueron extremadamente comunes. Además del dolor en el lugar de la inyección que se presentó en un alto porcentaje del grupo vacunado (79 % a 86 %), abundaron la fatiga (60 % a 66 %) y el dolor de cabeza (55 % a 65 %). Una porción de las personas de prueba informaron fatiga severa y dolor de cabeza. El dolor de cabeza severo, en particular, puede estar asociado con eventos trombóticos subyacentes (ver Sección 3.2.3). Por lo tanto, está claro que, si consideramos tanto el COVID-19 como los efectos adversos de la vacuna, la morbilidad general fue mucho mayor en el grupo vacunado que en el grupo placebo.

Las mismas observaciones se aplican al estudio de Moderna sobre adolescentes [33]: como ya se señaló, ninguno de los cuatro casos de COVID-19 en el grupo de control fue grave, mientras que los efectos secundarios significativos fueron incluso más comunes que en el estudio de Pfizer.

2.1.3 Afirmaciones improbables y contradicciones absolutas en la evidencia de eficacia de Pfizer.

Vimos anteriormente que la eficacia informada de la vacuna de Pfizer es muy modesta cuando se expresa en términos absolutos. Sin embargo, incluso esta baja eficacia no puede aceptarse al pie de la letra. Esto se desprende de los informes de evaluación preparados por la FDA [28] y la EMA [30].

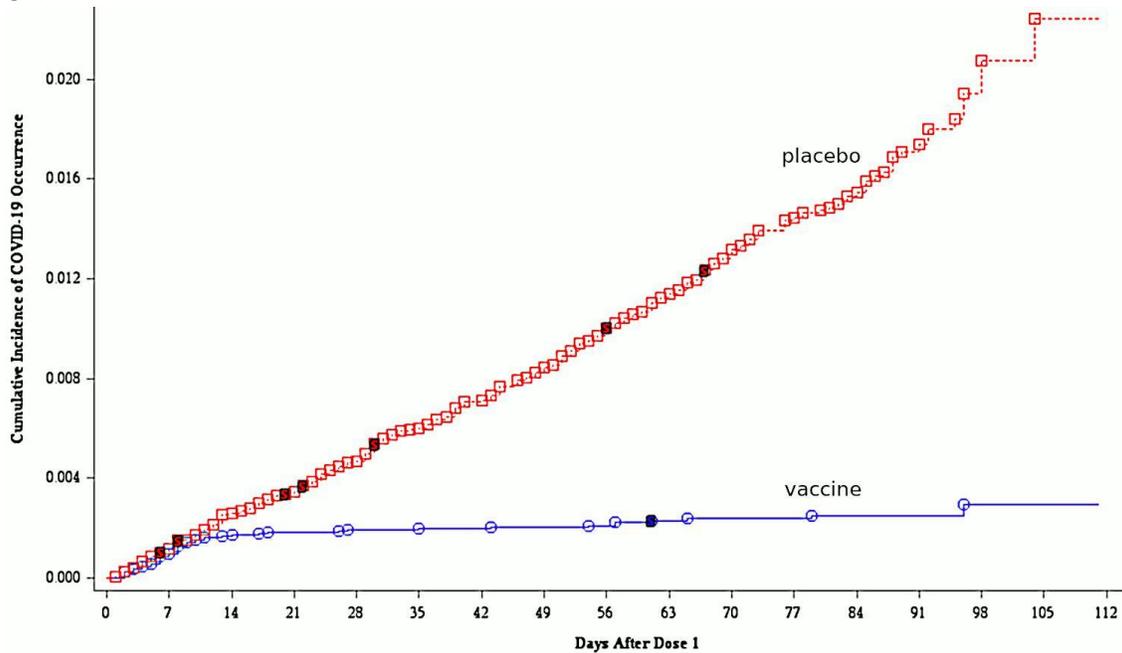
2.1.3.1 Comienzo repentino de la inmunidad el día 12 después de la primera inyección. Una ilustración clave que ocurre en ambos informes compara la incidencia acumulada de COVID-19 entre el grupo vacunado y el grupo placebo. Este gráfico, que se muestra como la Figura 9 en el informe de la EMA, se reproduce aquí en la Figura 1R. Hasta el día 12 después de la primera inyección, las incidencias acumuladas en los dos grupos se siguen muy de cerca. Sin embargo, después del día 12, solo el grupo de placebo continúa acumulando más casos nuevos a un ritmo constante, mientras que la pendiente del gráfico cae casi a cero en el grupo de la vacuna.

Esta notable observación sugiere que la inmunidad se establece de manera muy repentina y uniforme en el día 12 exactamente entre los vacunados. Dado que la segunda inyección se produjo 19 o más días después de la primera, esto implicaría que una inyección es suficiente para establecer la inmunidad total. Esta conclusión, sin embargo, no se establece y, de hecho, Pfizer no informa ningún dato sobre las personas de prueba que recibieron una sola inyección.

Un inicio repentino de inmunidad total el día 12 después de la primera exposición al antígeno no es en absoluto un resultado biológicamente plausible. Por lo general, la inmunidad se desarrolla de manera más lenta y gradual, y con una variación sustancial entre los individuos. De hecho, tal patrón se informa para esta misma vacuna en la Figura 7 del informe de EMA, reproducido aquí como Figura 1B. La figura muestra el aumento de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 en función del tiempo después de la primera inyección de la vacuna.

La inducción de anticuerpos neutralizantes es el propósito declarado de la vacuna de Pfizer. En términos generales, los anticuerpos son moléculas de proteína producidas por nuestro sistema inmunitario cuando se encuentra con *antígenos*—macromoléculas que no ocurren dentro de nuestros propios cuerpos. Estos antígenos suelen formar parte de microbios infecciosos, incluidos los virus. Un anticuerpo se une a una característica específica en la superficie de su antígeno; esta característica se llama *epítipo* del anticuerpo en cuestión.

UN



B

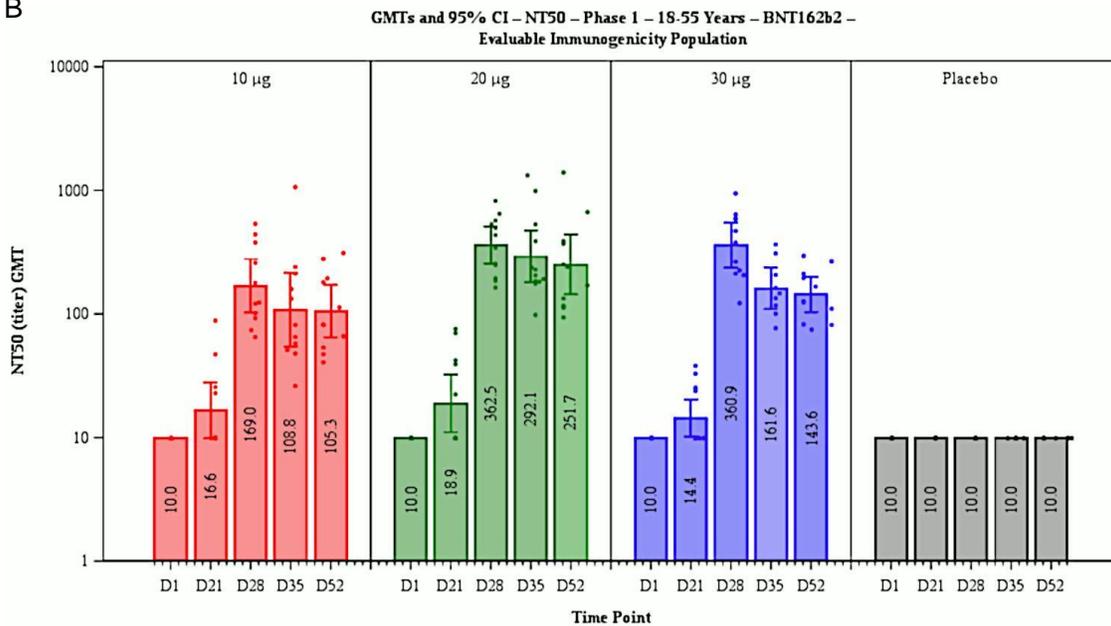


Figura 1 Reproducción de la Figura 9 (A; incidencia acumulada de COVID-19 entre los grupos vacunados y de placebo) y de la Figura 7 (B; títulos de anticuerpos neutralizantes varios días después de la primera inyección) del informe de evaluación de la EMA [30]. Tenga en cuenta el eje logarítmico *y* en B. Véase el texto para la discusión.

En el contexto de las infecciones por virus, los anticuerpos pueden ser neutralizantes o no neutralizantes. Un anticuerpo neutralizante reconoce un epítipo que es esencial para la función del virus, por ejemplo porque este epítipo debe entrar en contacto con un molécula *receptor* en la superficie de la célula huésped en la que el virus debe entrar para replicarse. Un anticuerpo no neutralizante simplemente reconoce una característica

Tabla 1 Sujetos sin evidencia de infección en los grupos vacuna y placebo en varios momentos del ensayo clínico. Datos extraídos de la Tabla 4 en [30]. Ver texto para discusión.

	Vacuna	Placebo
Sin evidencia de infección antes de la dosis 1	93,1%	93,0%
Sin evidencia de infección antes de 14 días después de la dosis 2	85,6%	85,0%
Diferencia (= infección entre el día 0 y el día 14 después de la dosis 2)	7,5%	8,0%

superficial (epítipo) que no juega un papel esencial en la infecciosidad del virus.

Teniendo en cuenta lo anterior, debemos esperar que el nivel en sangre de anticuerpos neutralizantes refleje el grado de inmunidad clínica al virus. Esto, sin embargo, no es en absoluto lo que vemos en la Figura 1 B. El día 21 después de la primera inyección, es decir, 9 días completos después del supuesto inicio repentino de la inmunidad clínica total, la cantidad de anticuerpos neutralizantes en la sangre apenas ha aumentado por encima del nivel de referencia. El nivel máximo de anticuerpos neutralizantes se observa solo el día 28 después de la primera inyección, momento en el que la mayoría de las personas de prueba ya habrían recibido su segunda inyección. No se informó el curso temporal de la inmunidad celular (células T), pero en ausencia de una prueba positiva de lo contrario, se puede suponer que se asemeja a la de la respuesta de anticuerpos.

Es muy difícil conciliar las dos observaciones contradictorias del inicio repentino de la inmunidad clínica completa el día 12, pero los anticuerpos neutralizantes aparecen solo unas semanas después. Sin embargo, ni los revisores de la EMA ni la FDA parecen haber estado interesados en el problema.

2.1.3.2 La documentación de Pfizer se contradice sobre la incidencia de COVID-19 después de la vacunación.

La Tabla 1 enumera los porcentajes de sujetos en el grupo de la vacuna y el grupo de placebo que no mostraron evidencia de infección por SARS-CoV-2 el día 0 (antes de la primera dosis) y el día 14 después de la segunda dosis, respectivamente. A partir de las diferencias entre los dos puntos de tiempo, podemos calcular que el 7,5 % de los sujetos en el grupo de la vacuna y el 8 % en el grupo de control pasaron de negativo a positivo, es decir, se infectaron, entre los dos puntos de tiempo.

De acuerdo a [28], la segunda dosis se administró aproximadamente 21 días después de la primera, aunque se incluyeron en la evaluación todos los sujetos que la recibieron entre los días 19 y 42 después de la primera inyección. Si tomamos el día 35 después de la primera inyección como el punto de tiempo aproximado de la comparación, vemos en la Figura 1 A que la incidencia acumulada entre el día 0 y el día 35 es más del doble en el grupo de placebo que en el grupo de vacuna; pero de la tabla 1, vemos que es casi lo mismo. Además, con ambos grupos los números son sustancialmente más altos en la tabla que en la figura.

Es imposible reconciliar estos dos conjuntos de datos; uno debe ser falso. Dado que, como se discutió, el inicio repentino de la inmunidad implícita en la Figura 1A carece de plausibilidad biológica, lo más probable es que sea este conjunto de datos el que fue fabricado.

2.1.3.3 Los datos de Pfizer implican que la vacuna protege contra la COVID de manera más eficaz que una infección previa por el virus.

También podemos analizar los datos informados por Pfizer para comparar la inmunidad conferida por la vacuna con la inducida por una infección natural previa con el virus. Los datos relevantes se resumen en la Tabla 2. Los 8 casos notificados de COVID-19 entre personas vacunadas que inicialmente habían dado negativo en la prueba del virus ascienden a una incidencia del 0,044%.

Tabla 2 Incidencia de COVID-19 entre sujetos no previamente infectados pero vacunados, o previamente infectados pero no vacunados. Datos extraídos de las tablas 6 y 7 en [28]. Ver texto para discusión.

	Vacuna			Placebo		
	Total	Casos	Incidencia (%)	Total	Casos	Incidencia (%)
Todos los sujetos	19,965	9		20,172	169	
Inicialmente negativos	18,198	8	0.044	18,325	162	
Previamente infectados	1,767	1		1,847	7	0.38

Pfizer también informa 7 casos entre personas que inicialmente dieron positivo pero no fueron vacunadas. Dado que este grupo es considerablemente más pequeño, esos 7 casos se traducen en una incidencia casi nueve veces mayor (0,38%).

Es bien sabido que las vacunas, en el mejor de los casos, se acercarán, pero no superarán, a la inmunidad conferida por la infección natural correspondiente. Recientemente se informó una inmunidad muy robusta después de una infección natural previa con SARS-CoV-2 [20]; en ese estudio, no se observó un solo caso de reinfección por COVID-19 entre 1359 personas previamente infectadas que no habían sido vacunadas. La inmunidad robusta después de la infección también se confirma mediante investigaciones exhaustivas de laboratorio [21]. Un estudio muy reciente de Israel comparó directamente la protección contra la reinfección por inmunidad natural y por vacunación, respectivamente, y encontró que la primera era claramente superior [34]. Tomamos nota de que Israel utiliza principalmente la vacuna Pfizer. Por lo tanto, el análisis anterior corrobora una vez más que no se puede confiar en los resultados del ensayo informados por Pfizer. Que ni la FDA ni la EMA detectaran ninguna de estas inconsistencias no infunde confianza en la minuciosidad e integridad de sus procesos de revisión.

2.1.3.4 Acusaciones de irregularidades en los ensayos clínicos de Pfizer por parte de contratistas. Varios individuos que habían realizado trabajos por contrato para Pfizer en los ensayos clínicos hablaron con el British Medical Journal sobre irregularidades como la mala gestión del laboratorio, la entrada de datos retrasada e intencionalmente falsificada y, en conjunto, la falta de exámenes de seguimiento en pacientes sintomáticos [35]. Uno de ellos lo resumió así: "No creo que hayan sido buenos datos limpios. . . Es un desastre loco".

2.1.4 Afirmaciones improbables y contradicciones en la evidencia de Moderna sobre la eficacia. Un examen minucioso del informe de evaluación de la EMA sobre la vacuna Moderna COVID-19 [31] revela un patrón similar de exageraciones e inconsistencias.

2.1.4.1 Afirmaciones contradictorias sobre la incidencia de COVID-19 en ensayos clínicos .El texto del documento de la EMA sostiene que se produjeron un total de 90 "casos" de COVID-19 en el grupo de placebo del estudio. Por otro lado, el estudio también muestra un gráfico que dice que representa la incidencia acumulada de COVID tanto en el grupo de la vacuna como en el del placebo (Figura 2). En la parte inferior de este gráfico, vemos la cantidad de personas en riesgo de convertirse en "casos" de COVID en varios momentos después de su asignación a cualquiera de los grupos; de la Tabla 20 en [31], podemos inferir que este punto temporal coincide con la primera inyección. El número de personas en riesgo disminuye con el tiempo; por ejemplo, 9911 personas en el grupo de la vacuna y 9736 en el grupo de placebo fueron seguidas durante el ensayo durante 80 días o más y, por lo tanto, estaban en riesgo de contraer COVID en el día 80. Podemos estimar que este número se habría reducido a 9000 en o alrededor del día 82. Por lo tanto, si los 90 casos de COVID se hubieran diagnosticado el día 82, entonces el acumulado la incidencia debe ser en este día del 1%.

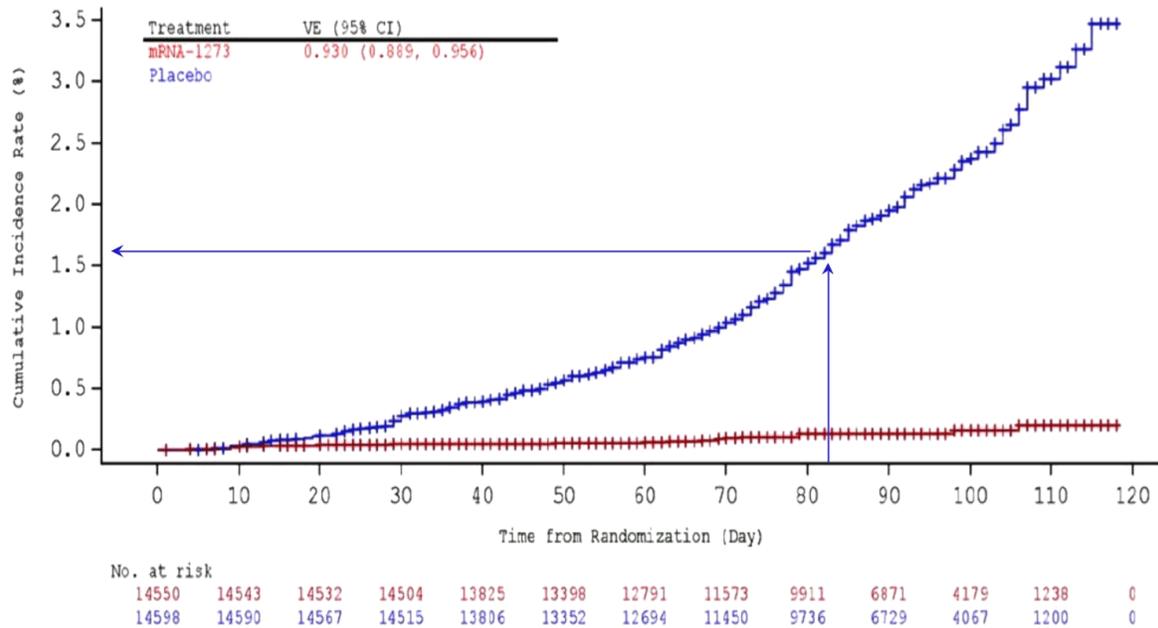


Figura 2 Reproducción de la Figura 18 del informe de evaluación de la EMA [31]; flechas añadidas por los autores de este documento. Se dice que la gráfica muestra la incidencia acumulada de casos de COVID-19 entre los grupos vacunados y de placebo en el estudio clínico de la vacuna Moderna COVID-19. Ver texto para discusión.

Sin embargo, las flechas discontinuas dibujadas en la parte superior del gráfico indican que el valor representado en este día es de aproximadamente 1,6 %.

Los casos diagnosticados antes del día 82 se habrían producido entre un mayor número de individuos de riesgo, lo que debería haber bajado la incidencia acumulada calculada en el día 82. Además, la curva sigue aumentando después del día 82, lo que implica que se produjeron algunos de los 90 casos en total en otro momento. Esto debería reducir aún más la incidencia acumulada determinada en el día 82. Así, si bien la información disponible no permite cuantificar con exactitud la discrepancia, podemos decir que es sustancial. Una vez más, es difícil ver cómo los revisores de la EMA podrían haber pasado por alto este problema bastante evidente al hacer su diligencia debida.

2.1.4.2 Comienzo temprano vs tardío de la inmunidad. Al igual que con Pfizer, los datos presentados por Moderna sugieren que la vacunación indujo inmunidad clínica antes de elevar los niveles de anticuerpos. Según la figura 2, los nuevos casos de COVID se acumularon al mismo ritmo dentro del grupo placebo y el grupo vacunado hasta el día 12 o 13. A partir de entonces, divergieron, lo que indica el inicio de la inmunidad en los vacunados; y el aumento uniformemente bajo con el tiempo de la incidencia acumulada entre los vacunados sugiere que el grado máximo de inmunidad se alcanzó en un período de tiempo muy corto. No se espera un inicio tan temprano de la inmunidad después de la primera exposición a un antígeno; en cambio, es típico de una reacción de memoria. La ocurrencia de reacciones de memoria encajaría con las muchas observaciones de inmunidad cruzada reportadas en otros estudios (ver Sección 1.1.4 sobre). Sin embargo, los propios datos de Moderna indican que solo algunas, pero no todas las personas de prueba, mostraron una respuesta de memoria; en los días 15 y 29 después de la primera inyección, los títulos de anticuerpos neutralizantes se mantuvieron bajos en general, y en lo que parece ser aproximadamente la mitad de los individuos por debajo del límite de detección (ver Figura 3UN). Los datos informados por Moderna sobre la inmunidad mediada por células T tampoco pueden explicar el inicio rápido de la inmunidad clínica: Figura 4 muestra que cualquier activación de las células T es débil y se observa solo el día 43,

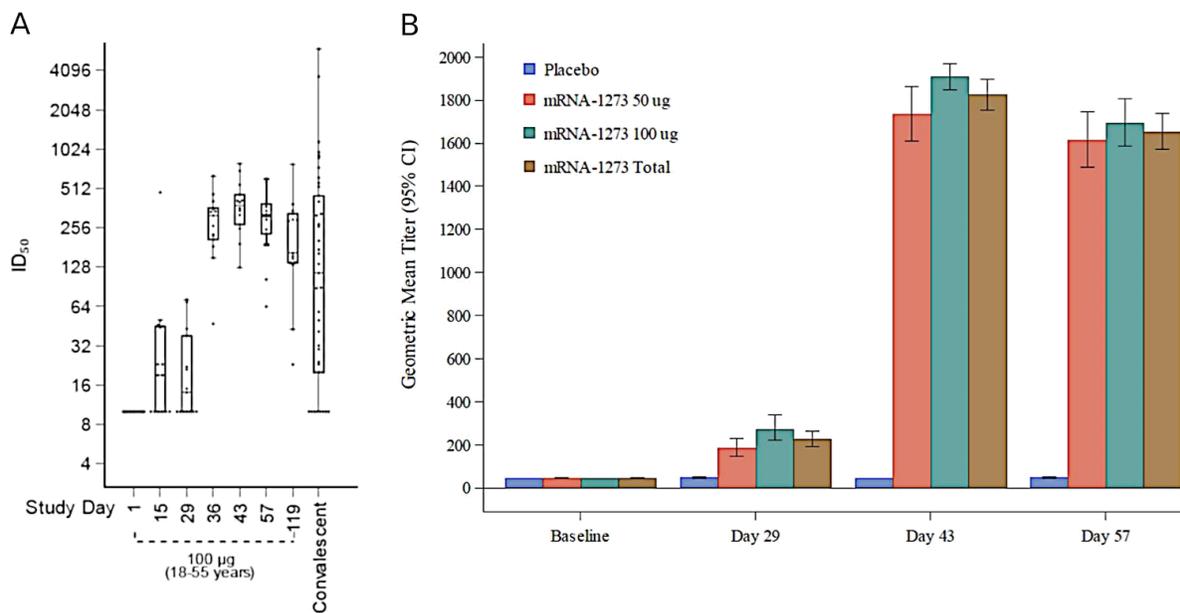


Figura 3 Anticuerpos neutralizantes en varios momentos después de la vacunación. A: Diagrama de caja de los títulos de neutralización de pseudovirus (adaptado de la Figura 7 de [31]. Tenga en cuenta que los días 15 y 29 varias muestras permanecen por debajo del límite de detección; solo el día 36 se detectan anticuerpos neutralizantes en todas las muestras. Tenga en cuenta también múltiples muestras negativas entre individuos convalecientes. B: medios geométricos de anticuerpos neutralizantes. Adaptado de la Figura 16 del informe de la EMA. Todos los datos pertenecen al grupo de edad entre 18 y 55 años.

es decir, después de la segunda inyección. Esto se aplica en particular a las células CD8, que son efectores cruciales de la inmunidad antiviral celular. Por lo tanto, existe una discrepancia obvia entre el inicio temprano de la inmunidad clínica reclamada y las respuestas tardías observadas en los estudios inmunológicos de laboratorio. Si la revisión de la EMA se hubiera realizado con cuidado, esta incoherencia no se habría pasado por alto.

2.2 ¿Qué pruebas faltan para sustentar el caso? Ya habíamos notado el carácter engañoso y artificial del punto final utilizado en los ensayos clínicos de Pfizer y Moderna, a saber, el recuento de un "caso" de COVID-19 basado en nada más que un resultado positivo de PCR, junto con uno o más elementos de una lista de síntomas clínicos en su mayoría no característicos. Por lo tanto, debemos preguntarnos si la vacuna proporciona algún beneficio que sea más sustancial que la reducción declarada, pero, como se discutió anteriormente, muy probablemente inventada, en el recuento de "casos" tan triviales.

2.2.1 Prevención de enfermedades graves y mortalidad. Página 48 del informe de la FDA sobre la vacuna Pfizer COVID-19 [28] resume esta pregunta de la siguiente manera:

Se necesitaría un mayor número de personas con alto riesgo de COVID-19 y tasas de ataque más altas para confirmar la eficacia de la vacuna contra la mortalidad.

El estudio de Moderna en adultos informó 30 casos de "enfermedad grave" en el grupo de placebo y ninguno en el grupo de la vacuna. El informe de la EMA elabora los criterios para la enfermedad grave de la siguiente manera [31, pag. 109]:

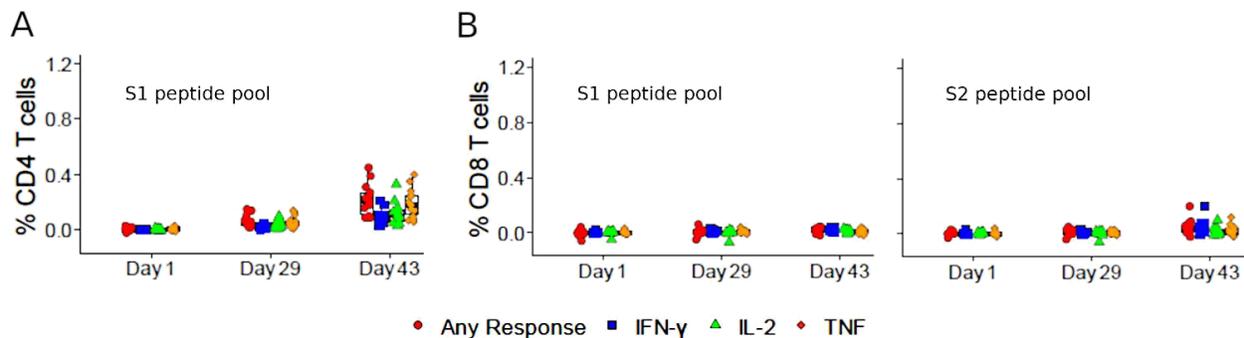


Figura 4 Activación de células T por la vacuna Moderna COVID-19. Las células CD4 y CD8 se aislaron en varios momentos después de la primera inyección y se estimularon in vitro con grupos de péptidos que representaban los fragmentos S1 o S2 de la proteína de pico y se tiñeron para determinar la expresión de IFN- γ , IL-2 y TNF. A: activación de células CD4. Adaptado de la Figura 10 de [31]. B: activación de células CD8. Adaptado de las Figuras 11 y 12 del informe de la EMA. Todos los datos se refieren a dosis de vacuna de 100 μ g y al grupo de edad entre 18 y 55 años.

La mayoría de los casos graves se adjudicaron como tales en función de la SpO2 [saturación de oxígeno en la sangre] por debajo del umbral definidor del 93% durante una duración variable. Mientras que tranquiliza la eficacia en la gravedad variable de la enfermedad, los casos en general parecen en su mayoría leves, lo cual es una limitación del conjunto de datos.

El rango normal de saturación de sangre arterial con O₂ es del 95 al 100%; por lo tanto, el uso de un límite de hasta el 93 % para diagnosticar un caso “grave” parece cuestionable. Es de destacar que solo nueve de estos casos “graves” fueron hospitalizados, y solo dos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (uno de estos dos pacientes falleció). Por lo tanto, el número de casos verdaderamente graves posiblemente prevenidos por la vacuna es muy pequeño en el mejor de los casos. El único caso fatal no es suficiente para probar la eficacia contra la muerte. El informe de evaluación de la EMA reconoce que la eficacia contra el COVID-19 grave no se demostró de manera concluyente [31, pag. 110]:

Es probable que la vacuna también proteja contra la COVID-19 grave, aunque estos eventos fueron limitados en el estudio y la definición de COVID-19 grave podría haber sido más estricta desde una perspectiva clínica.

No se produjeron muertes en absoluto en los estudios citados sobre adolescentes [32,33]; y ya apuntábamos que estos estudios tampoco reportan ningún caso de enfermedad grave. Por lo tanto, particularmente en este grupo de edad específico, no se evidencia ni un beneficio significativo de la vacunación ni una emergencia.

Observamos que los hallazgos colectivos no solo responden negativamente a la pregunta planteada, sino que también eliminan todo el pretexto para otorgar una autorización de uso de emergencia para estas vacunas experimentales. Si en estudios clínicos en los que participan unas 30.000 o incluso 40.000 personas, la incidencia de enfermedad grave o muerte es demasiado pequeña para permitir la detección de cualquier beneficio claro de la vacuna, entonces seguramente no existe una “emergencia” que justifique los riesgos muy graves, y mientras tanto, sí el daño manifiesto, asociado con la introducción extraordinariamente apresurada de estas y otras vacunas contra el COVID-19.

2.2.2 Efectividad para personas con alto riesgo de COVID-19 grave. Aquí, el informe de la FDA sobre la vacuna Pfizer COVID-19 dice lo siguiente:

Aunque la proporción de participantes con alto riesgo de COVID-19 grave es adecuada para la evaluación general de la seguridad en el período de seguimiento disponible, el subconjunto de ciertos grupos, como las personas inmunocomprometidas (p. ej., aquellas con VIH/SIDA) es demasiado pequeño para evaluar los resultados de eficacia.

El informe elude la cuestión de la reducción del riesgo entre aquellos con condiciones predisponentes más comunes, como por ejemplo, enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas. Naturalmente, los estudios clínicos en adolescentes [32,33] son completamente estériles en este sentido. En general, los estudios clínicos de Pfizer y Moderna no han aportado evidencia para probar un beneficio clínico en aquellos con alto riesgo de COVID-19 grave.

2.2.3 Efectividad contra los efectos a largo plazo de la enfermedad COVID-19. El veredicto de la FDA sobre la vacuna Pfizer COVID-19 es el siguiente:

Se necesitarán evaluaciones adicionales para evaluar el efecto de la vacuna en la prevención de los efectos a largo plazo de la COVID-19, incluidos los datos de los ensayos clínicos y del uso posterior a la autorización de la vacuna.

En otras palabras, los ensayos clínicos no proporcionaron tal evidencia. La FDA [29] y EMA [31] Los informes sobre la vacuna Moderna no abordan esta cuestión específicamente.

2.2.4 Reducción de la transmisión. Sobre este tema, el informe de la FDA de Pfizer solo ofrece que

. . . Se necesitarán evaluaciones adicionales que incluyan datos de ensayos clínicos y del uso de la vacuna posterior a la autorización para evaluar el efecto de la vacuna en la prevención de la diseminación y transmisión del virus, en particular en personas con infección asintomática.

Del mismo modo, la EMA evalúa la vacuna Moderna de la siguiente manera:

Actualmente no se sabe si la vacuna protege contra la infección asintomática o su impacto en la transmisión viral.

En lenguaje sencillo, no hay evidencia de que la transmisión se reduzca y, de hecho, los ensayos simplemente ni siquiera fueron diseñados para probar o refutar tal efecto.

2.2.5 Duración de la protección. La FDA en el informe de la vacuna Pfizer COVID-19 establece correctamente (en la página 46) que

dado que los análisis intermedios y finales tienen una duración limitada de seguimiento, no es posible evaluar la eficacia sostenida durante un período superior a 2 meses.

Incluso si elegimos creer que se ha demostrado alguna eficacia en relación con el período de estudio de dos meses, una duración tan corta de la protección no justifica los riesgos asociados con la vacunación. Respecto a la vacuna Moderna COVID-19, el informe de la EMA llega a la misma conclusión [31, pág. 110]:

La protección a largo plazo contra la enfermedad sigue siendo desconocida por el momento, incluso para sujetos de grupos de alto riesgo. . . . Se desconoce la duración de la protección.

Por supuesto, la longevidad de la protección (si la hubiera) no podría determinarse en ensayos clínicos de tan corta duración. Sin embargo, desde entonces se ha hecho evidente el rápido fracaso de la vacuna en el mundo real (ver Sección 2.3.4 abajo).

2.2.6 Esfuerzos inadecuados para determinar la dosis óptima. Figura 1B muestra que el nivel de anticuerpos neutralizantes de la vacuna Pfizer COVID-19 es prácticamente el mismo con dosis de vacuna (ARNm) de 20 µg y 30 µg, respectivamente. Esto plantea la pregunta de por qué se empleó la dosis más alta en todo momento, y no solo con adultos, de quienes se obtuvieron estos datos, sino también con niños de hasta 12 años, cuyo peso corporal más bajo debería sugerir una reducción de la dosis.

Moderna probó varias dosis diferentes de la vacuna Moderna COVID-19 (10, 25, 50 100 y 250 µg). El informe de la EMA no presenta todos los hallazgos con todos los grupos de dosis, pero muestra que hay muy poca diferencia en los niveles de anticuerpos neutralizantes entre 50 y 100 µg, respectivamente (consulte la Figura 3B); y lo mismo se aplica a la activación de células T después de dosis de 25 o 100 µg (ver Figuras 10 a 12 en el informe de la EMA). Todos estos hallazgos sugieren que los regímenes de dosis más bajas proporcionarían niveles de inmunidad muy similares a los de la dosis de 100 µg que finalmente se seleccionó. (Cabe señalar que se seleccionó una dosis de 30 µg para la vacuna de ARNm de Pfizer, que es de naturaleza muy similar a la vacuna de Moderna). En resumen, se deberían haber realizado estudios de búsqueda de dosis más exhaustivos y completos. Esto habría sido de particular importancia con los niños.

Además, los gráficos que se muestran en la Figura 1A (Pfizer) y figura 2 (Moderna) no muestran una disminución en la incidencia acumulada entre los vacunados después de 30 a 50 días. En consecuencia, la segunda inyección, que se administró alrededor del día 28 después de la primera, no tiene ningún efecto detectable sobre la inmunidad clínica. Esta observación debería haber motivado la evaluación de un régimen de dosis única, ya que la omisión de la segunda inyección podría reducir significativamente la incidencia de eventos adversos. Sin embargo, en la página 109 del informe de la EMA [31], leemos:

No se puede sacar una conclusión definitiva sobre la eficacia clínica después de una dosis en base a la ventana de tiempo muy corta entre las dos dosis y, consecuencia de los escasos casos.

En otras palabras, no se estableció ningún grupo de ensayo separado para evaluar la eficacia de un régimen de dosis única. Aparentemente, lo mismo también se aplica a Pfizer.

2.2.7 Resumen. Los ensayos clínicos realizados por Pfizer y Moderna no contienen pruebas de ningún beneficio significativo otorgado por la vacuna con respecto a los criterios de valoración clínicamente relevantes. Esto se aplica a todos los grupos de edad evaluados, pero de manera particularmente clara a los adolescentes. En la siguiente sección se considerarán algunas pruebas sobre la eficacia de las vacunas en el mundo real.

2.3 ¿Se puede esperar que los tipos actuales de vacunas contra el COVID-19 detengan de manera efectiva la infección y la transmisión? Si bien es importante examinar la documentación proporcionada por los fabricantes, también debemos analizar la cuestión de la eficacia de las vacunas desde una perspectiva más fundamental. En términos generales, existen varias razones posibles para la vacunación. En orden decreciente de rigor, el objetivo puede ser que las personas vacunadas

1. estarán completamente protegidas contra la infección;
2. tienen una probabilidad significativamente reducida de infectarse;
3. estarán completamente protegidas de un curso clínico severo de la infección;
4. tienen una probabilidad significativamente reducida de un curso clínico grave.

Obviamente, la vacunación solo puede detener la transmisión de un virus como el SARS-CoV-2 si la eficacia aumenta al menos al nivel 2; y además, la probabilidad de infección debe reducirse hasta tal punto que sea factible, con una tasa de vacunación de la población lo suficientemente alta, para reducir la *número reproductivo básico* a un valor por inferior a 1. Este parámetro representa el número de casos nuevos

causados, en promedio, por la transmisión del virus de un solo caso establecido. Cuando se trata de obligar a vacunarse “para proteger a los demás”, solo necesitamos considerar la eficacia de las vacunas contra la transmisión, y podemos dejar de lado la cuestión de si pueden prevenir o reducir enfermedades graves.

A continuación, podemos preguntarnos qué reglas generales rigen la duración de la inmunidad contra los virus respiratorios y qué implican estas reglas para la vacunación contra el SARS-CoV-2. Sabemos por experiencia que la inmunidad natural contra algunos virus dura toda la vida. Los mejores ejemplos son enfermedades infantiles como el sarampión, la rubéola y también la varicela, aunque esta última puede presentar un resurgimiento más adelante en la vida, que en la mayoría de los casos toma la forma de herpes zóster. Por otro lado, las personas a menudo se infectan con el virus de la influenza tipo A varias veces en el transcurso de sus vidas. ¿Cómo podemos entender esta discrepancia?

2.3.1 Variabilidad genética de los virus. Un determinante clave de la duración de la inmunidad natural es la tasa de variación genética del virus en cuestión. Como cualquier otra forma de vida, los virus están sujetos a mutaciones genéticas, que a su vez están sujetas a la selección natural. Aquellas mutaciones que aumentan la aptitud (en el caso de un virus, la capacidad de infectar huéspedes humanos con inmunidad a la cepa no mutada del virus) se conservarán, mientras que las que disminuyen la aptitud se eliminarán.

Tanto el virus del sarampión como el virus de la influenza tienen genomas de ARN monocatenario y, por lo tanto, en principio tienen altas tasas de mutación. No obstante, el virus del sarampión muestra una variabilidad genética muy baja. Aparentemente, este virus alcanzó un estado óptimo hace mucho tiempo; y, en consecuencia, muy pocas de las mutaciones que surgen de nuevo serán beneficiosas para el virus y, por lo tanto, se conservarán. Esta bajísima tasa de cambio implica que la inmunidad adquirida en la primera infancia reconocerá eficientemente el virus y nos protegerá de él durante toda la vida.

Por el contrario, el cambio genético en los virus de la influenza muestra un patrón bastante diferente. Con este virus, distinguimos dos tipos diferentes de eventos mutacionales, respectivamente denominados *cambio antigénico* y *deriva antigénica*. En un evento de cambio antigénico, se intercambian genes completos entre dos cepas del virus de la influenza emparentadas lejanamente, que generalmente tienen rangos de especies hospedadoras diferentes pero superpuestas. A través de este *reordenamiento* genético, una cepa del virus de la influenza que es infecciosa para los humanos puede adquirir un determinante antigénico importante de otra cepa del virus que solo se presenta en especies animales. Este intercambio ocurriría dentro de un huésped animal, a menudo un cerdo, que puede infectarse con ambas cepas.

Por un lado, entonces, la falta de inmunidad preexistente a este antígeno de origen animal recién adquirido en la población humana permitirá la cepa *reordenada* del virus se propague de manera muy efectiva y provoque una nueva ola pandémica. Por otra parte, el antígeno de origen animal no se adaptará bien a los huéspedes humanos. Esto significa que las mutaciones espontáneas que ocurren dentro de este gen recién adquirido tendrán una alta probabilidad de ser adaptativas y por lo tanto retenidas. El resultado será una rápida acumulación de cambios incrementales en las propiedades antigénicas de la proteína. Estos cambios acumulativos constituyen la deriva antigénica. El ritmo de la deriva antigénica es lo suficientemente rápido como para amenazar con la obsolescencia de la vacuna contra la gripe del año pasado en cada nueva temporada de gripe.

Entonces surge la pregunta de cuál de estos dos paradigmas se aplica al SARS-CoV-2, la cepa de coronavirus que causa el COVID-19. Por un lado, su genoma no tiene la estructura peculiar (segmentada) que facilita el intercambio masivo de genes (reordenamiento) observado con las cepas del virus de la influenza. Por otro lado, la "emergencia" muy reciente de SARS-CoV-2 en la población humana significa que muchos de sus genes deberían tener un amplio margen para un incremento de la optimización,

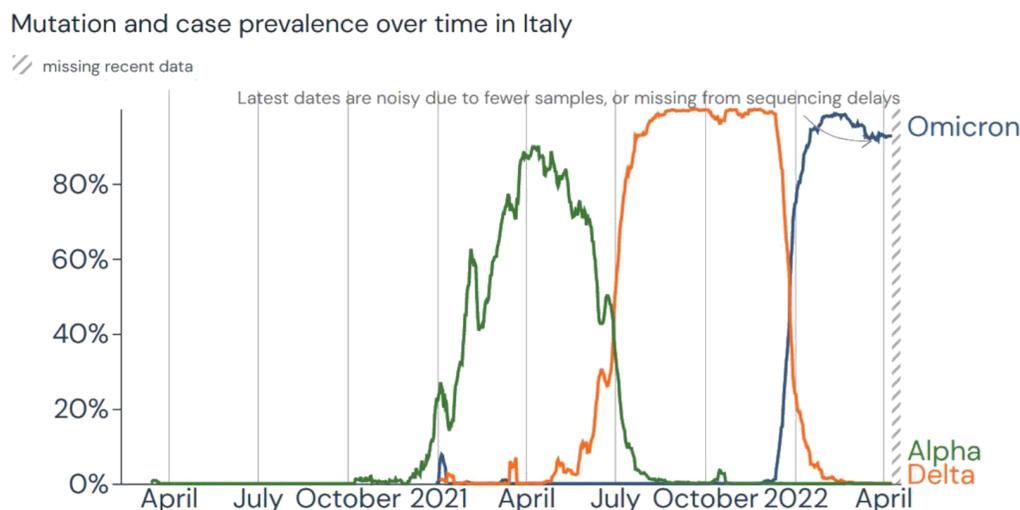


Figura 5 Distribución de variantes del SARS-CoV-2 en Italia, durante 2021 y 2022, según datos de secuenciación. Parcela obtenida de [46] el 18 de abril de 2022. La variante Delta desplazó a la variante Alpha a mediados de 2021, pero fue desplazada por la variante Omicron en el transcurso de diciembre de 2021. Desde entonces, Omicron se ha mantenido dominante.

y, en consecuencia, para una deriva antigénica rápida.¹ Dos años después de la pandemia de COVID-19, esta expectativa se ha visto claramente confirmada por la aparición de varias variantes del SARS-CoV-2 en rápida sucesión (consulte la Sección 2.3.3 abajo).

2.3.2 Inmunidad inducida por vacunas vs. natural. Típicamente, la duración y fiabilidad de la inmunidad conferida por la vacunación se aproximará, en el mejor de los casos, pero no superará la inmunidad natural que surge después de la infección con el propio virus patógeno correspondiente. Esto se ilustra en un estudio de Italia realizado por Bianchi et al. [41], quienes compararon directamente los títulos de anticuerpos séricos entre personas que habían sido vacunadas contra el sarampión y otras con antecedentes de la propia enfermedad. Además, múltiples estudios en poblaciones altamente vacunadas han encontrado una cierta tasa de infecciones de sarampión “re infecciones” que condujo a brotes locales; ver por ejemplo [42–45].

Con la influenza, la recomendación general de recibir inyecciones de refuerzo cada año implica expectativas muy bajas sobre la duración de la inmunidad mediada por la vacuna. Entonces, por analogía, deberíamos esperar una trayectoria similar con el SARS-CoV-2, es decir, una rápida obsolescencia de las vacunas a medida que surgen nuevas variantes.

2.3.3 La sucesión de variantes del SARS-CoV-2 en Italia. Durante el año 2021, surgieron tres variantes principales del SARS-CoV-2 en Italia, según los datos de secuenciación del genoma completo seleccionados por un consorcio de investigación del Instituto Scripps [46]. El curso temporal de estos cambios se muestra en la Figura 5. La variante Alpha surgió a principios de 2021. A mediados de 2021 fue desplazada por Delta, que fue desalojada a su vez en diciembre de 2021 por la variante Omicron. Este último actualmente sigue siendo responsable de la mayoría de los casos nuevos. Esta situación es muy similar en otras partes del mundo.

¹Los lectores pueden estar al tanto de la controversia que rodea el verdadero origen del SARS-CoV-2. Si bien durante mucho tiempo la narrativa predominante fue que el virus surgió naturalmente en una especie de murciélagos [36] o posiblemente en pangolines [37], un análisis exhaustivo de las secuencias del genoma del SARS-CoV-2 y de las cepas de virus relacionadas indica sin ambigüedades que el virus es, de hecho, de origen artificial [38–40]. Sin entrar en más detalles, solo señalamos aquí que la conclusión del amplio alcance del SARS-CoV-2 para la optimización incrementada se mantiene independientemente de cuál de las dos narrativas en competencia sea la correcta.

Tabla 3 Infecciones de COVID detectadas entre personas vacunadas y no vacunadas en el condado de Barnstable, Massachusetts, entre el 5 de julio y 26 2021. Datos de [47].

	Casos % (n)	Población %	Riesgo relativo
no vacunado	26% (123)	31%	0.85
vacuna pfizer	34% (159)	39%	0.88
vacuna moderna	28% (131)	26%	1.07
Vacuna Johnson & Johnson	12% (56)	4,8%	2.47
Cualquier vacuna	74% (346)	69%	1.07
Hospitalizado (cualquier vacuna)	80% (4)	—	(1.29)

Por lo tanto, a efectos prácticos, podríamos centrarnos únicamente en la eficacia de la vacuna contra Omicron, pero Delta también se analizará a continuación.

2.3.4 Estudios recientes sobre la eficacia de las vacunas contra la COVID. Los datos publicados por el Ministerio de Salud de Israel durante el verano de 2021 indicaron que la COVID tenía la misma probabilidad de ocurrir en personas vacunadas y no vacunadas, lo que sugiere que la verdadera eficacia en ese momento no era del 95 % sino cercana al 0 %. Lo mismo es evidente a partir de un informe de los CDC de Brown et al. que examinó un grupo de infecciones por COVID que ocurrieron en el condado de Barnstable, Massachusetts, durante julio de 2021 [47]. Tanto las personas vacunadas como las no vacunadas se vieron afectadas. Los datos de este estudio se resumen en la Tabla 3. El riesgo relativo de hospitalización indicado en la tabla se basa en un total de solo 5 casos y, por lo tanto, no es estadísticamente sólido. Sin embargo, observamos que este bajo número de casos hospitalizados indica una gravedad de la enfermedad bastante baja en general. De particular interés a este respecto es que la mayoría de estos casos parecen haberse debido a la variante Delta, que se identificó en el 89% de esos 133 casos en los que el ARN viral se caracterizó por secuenciación genómica.

Brown et al. no indica si la variante Delta estaba sobrerrepresentada entre los casos de “reinfeción” en personas vacunadas; por lo tanto, los datos limitados proporcionados en este estudio no descartan la posibilidad de que la vacuna haya sido algo más efectiva con la cepa original de Wuhan del SARS-CoV-2 o con la variante Alfa. Sin embargo, sea como sea, como señalamos anteriormente, ha quedado claro que el SARS-CoV-2 está sujeto a una rápida deriva antigénica. Incluso si asumimos que las vacunas habían sido activas contra la cepa de Wuhan o las primeras variantes, su obsolescencia debido a la deriva antigénica a los pocos meses de su introducción sería suficiente para hacerlas inútiles en la práctica.

Brown et al. afirma que todos los casos informados estaban “asociados con grandes reuniones públicas”, lo que sugiere que la mayoría de las personas afectadas se encontraban en un estado de salud razonable antes de contraer la infección. Otros estudios han informado casos de “reinfeción” de la vacuna tanto entre los sanos [48] y entre aquellos con enfermedad neurológica preexistente [49]. En general, estos estudios indican que las vacunas están fallando.

Una revisión estadística de 68 países proporciona más evidencia de la falta de eficacia de las vacunas, en la que la incidencia de COVID-19, dentro de la semana anterior al 3 de septiembre de 2021, se correlacionó con la tasa de vacunación de la población [50]. Los resultados se resumen en la Figura 6. La tasa de vacunación varía de 0% a 80%; por lo tanto, si la vacunación pudiera realmente reducir la propagación de la enfermedad, esto debe ser evidente en el gráfico.

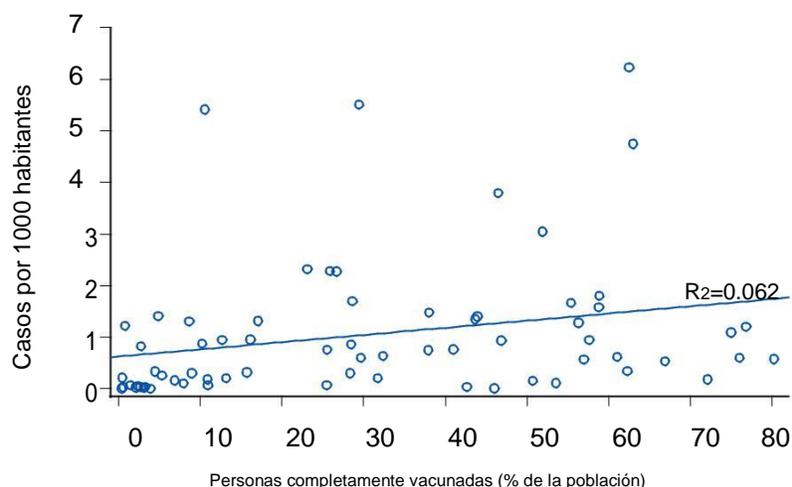


Figura 6 Casos de COVID-19 por 1000 habitantes versus tasa de vacunación de la población por país. Cada punto de datos representa un país de 68 en total. Los casos se contaron dentro de la semana que finalizó el 3 de septiembre o poco antes, rd, 2021 [50].

. En cambio, vemos que la incidencia de COVID-19 en realidad aumenta con la tasa de vacunación; pero la correlación es muy débil. En general, esta comparación a gran escala no muestra ningún efecto protector de la vacunación.

Muy recientemente, Beattie informó un análisis comparativo de "big data" sobre cómo la morbilidad y la mortalidad de COVID-19 cambiaron en un total de 145 países después del inicio de las vacunas, en comparación con una "canasta" de países en los que las tasas de vacunación eran insignificamente bajas [51]. Encontró que la mortalidad mostró una disminución significativa en 13 países, pero aumentó significativamente en 115 países; De manera similar, las tasas de infección disminuyeron significativamente en 16 países pero aumentaron significativamente en otros 105. Los cambios no fueron significativos en el resto de países. Es de destacar que el estudio de Beattie incluye datos hasta noviembre de 2021 y, por lo tanto, debería incluir una gran cantidad de infecciones con Delta, pero probablemente aún no un número significativo de casos de la variante Omicron.

2.3.5 Eficacia vacunal frente a las variantes Delta y Omicron. En la sección 2.3.4, ya discutimos varios estudios que no logran detectar ninguna eficacia en el mundo real; estos estudios eran lo suficientemente recientes como para comprender la variante Delta. Sin embargo, varios otros estudios informan cierta reducción en la susceptibilidad a la infección con la variante Delta después de la vacunación. Ng et al. [52] llevó a cabo un estudio retrospectivo en Singapur para rastrear infecciones y resultados entre 1024 contactos de 301 casos índice confirmados por PCR; de estos 1024 contactos, la mayoría (753) estuvieron expuestos a un caso índice que había sido identificado como Delta. La tasa de infección fue aproximadamente el doble entre los contactos no vacunados que entre los vacunados, lo que indicaría una eficacia contra la infección de aproximadamente el 50%. Las infecciones secundarias no se vieron afectadas significativamente por el estado vacunal del caso índice, lo que significa ausencia de efectividad contra la transmisión. Hallazgos similares, pero con tasas de infección algo más altas entre los contactos secundarios vacunados y no vacunados, se informaron en un estudio prospectivo de Inglaterra [53].

Como se señaló anteriormente, la variante Delta ha sido desplazada recientemente en muchos o la mayoría de los países, incluida Italia, por la variante Omicron. Omicron está incluso más mutado que Delta [54, 55] y, por lo tanto, es menos probable que estén protegidos por las vacunas existentes. Dos estudios recientes cubren la eficacia de la vacuna contra estas dos variantes [56,57]. Ambos encuentran significativo la eficacia contra Delta,

pero una eficacia mucho más débil y que se desvanece rápidamente contra Omicron; de hecho, Buchan et al. [57] informan que la eficacia contra Omicron se vuelve *negativa* a los 60 días de la segunda inyección, y Hansen et al. [56] encuentra lo mismo después de 90 días. Dado que Omicron es ahora la variante dominante en todo el mundo, ninguno de los conjuntos de datos incompatibles entre sí sobre la eficacia de la vacuna contra la variante Delta debería formar actualmente la base de las decisiones sobre la obligatoriedad de las vacunas.

2.3.6 Inmunidad mucosa vs. sistémica. Hasta ahora, hemos discutido las propiedades del virus SARS-CoV-2 en sí mismo que limitan las perspectivas de una inmunidad duradera a través de la vacunación. Además de estos, también debemos preguntarnos si la estrategia adoptada con las vacunas existentes es realmente adecuada para inhibir la infección y la transmisión.

Los virus transportados por el aire que invaden las membranas mucosas del tracto respiratorio pueden ser contrarrestados por el sistema inmunitario en ese mismo momento o, si logran traspasar la barrera mucosa, dentro del torrente sanguíneo y los tejidos dentro del cuerpo. La defensa de la mucosa consiste principalmente en anticuerpos secretados (del isotipo IgA), mientras que la respuesta inmune sistémica involucra varios tipos de anticuerpos no secretores (IgM, IgG, IgA), células T citotóxicas y algunos otros tipos de células efectoras.

Los subsistemas mucoso y sistémico del sistema inmunitario son complementarios, ninguno puede compensar completamente al otro. La IgA secretada es esencial para suprimir la propagación local de un virus dentro de las membranas mucosas, mientras que la inmunidad sistémica protege contra la propagación de una infección inicialmente local a través del torrente sanguíneo. Es importante tener en cuenta que la IgA secretada se inducirá de manera eficiente solo mediante la aplicación local del antígeno a las membranas mucosas, pero no mediante inyección intramuscular o subcutánea. [58,59]. Un cuidadoso estudio reciente sobre el MERS, que al igual que el COVID-19 es causado por un coronavirus, lo ha confirmado una vez más [60]. A continuación se muestra una cita mordaz del artículo de revisión anterior de McGhee et al. [58]:

Es sorprendente que, a pesar de nuestro nivel actual de comprensión del sistema inmunitario mucoso común, casi todas las vacunas actuales se administran a humanos por vía parenteral. La inmunización sistémica es esencialmente ineficaz para la inducción de respuestas inmunitarias mucosas. Dado que la mayoría de los microorganismos infecciosos se encuentran a través de las áreas superficiales de las mucosas, es lógico considerar la inducción de anticuerpos protectores y respuestas de células T en los tejidos de las mucosas.

Aunque esta declaración ya se hizo hace tres décadas, nada ha cambiado en la práctica: el mismo enfoque defectuoso de inyección intramuscular ha seguido siendo predominante en la práctica médica y se ha adoptado una vez más con las vacunas COVID-19 "modernas". Por lo tanto, no sorprende que estas vacunas tengan una eficacia muy poco convincente contra la infección por SARS-CoV-2. Las vacunas intranasales han atraído un importante esfuerzo de desarrollo, pero por lo general no se usan. Esto es cierto para la influenza [61], sarampión [62] y también para COVID-19. En resumen, se debe suponer que la aplicación intramuscular de las vacunas COVID-19 contribuye a su débil y rápidamente menguante eficacia contra la infección y la transmisión.

2.3.7 Conclusión. En resumen, la evidencia indica que las vacunas actuales no pueden detener la propagación de COVID-19. Con respecto a la variante Delta prevalente anteriormente, existe cierto desacuerdo en la literatura sobre si la eficacia de la vacuna contra la transmisión era baja o inexistente. Con respecto a la variante de Omicron actualmente predominante, la limitada literatura disponible indica esencialmente una falla total de las vacunas.

3 Las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 carecen de seguridad

3.1 ¿Qué muestra la evidencia? Los ensayos clínicos de las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna, así como de las demás vacunas contra el COVID-19, se llevaron a cabo rápidamente en muy poco tiempo; esto ha significado que no se tomaron las precauciones adecuadas para garantizar su seguridad. Sin embargo, los experimentos con animales realizados antes del inicio de las pruebas clínicas ya daban motivos para esperar una toxicidad grave. Desafortunadamente, esta expectativa se ha confirmado abundantemente en la práctica desde el comienzo de las vacunaciones masivas.

3.1.1 Los datos preclínicos de experimentos con animales indican un potencial de daño grave. Todas las vacunas contra el COVID-19 basadas en genes, incluidas las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna, provocan la expresión in vivo de una proteína específica del SARS-CoV-2, a saber, la llamada proteína espiga, que se encuentra en la superficie de la partícula de virus. La proteína espiga interviene en la unión inicial de la partícula de virus a la célula huésped y también en su posterior entrada en la célula. La idea clave detrás de las vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna es la siguiente:

1. un ARNm sintético que codifica la proteína espiga forma un complejo con una mezcla de lípidos sintéticos neutros y catiónicos (cargados positivamente) (moléculas similares a grasas), que se agrupan en nanopartículas lipídicas (LNP);
2. después de la inyección, los LNP facilitan la captación del ARNm en las células huésped, donde el ARNm provocará la expresión (síntesis) de la proteína de espiga;
3. La proteína de espiga aparecerá en la superficie de las células huésped e inducirá una reacción inmune a sí misma.

La reacción inmunitaria a la proteína espiga comprenderá ambos anticuerpos, que pueden o no ser neutralizantes (consulte la Sección 2.1.3.1) y linfocitos T (células T). Algunas de estas células T son citotóxicas (también conocidas como células T asesinas); su función es matar las células del cuerpo infectadas por virus.

Si bien esta estrategia de vacunación puede verse bien en el papel, tiene una serie de inconvenientes y riesgos. Estos surgen tanto de la mezcla de lípidos como de la proteína de pico, los cuales tienen actividades tóxicas conocidas.

3.1.1.1 Actividades tóxicas y procoagulantes de la proteína espiga. La enfermedad clínica grave por COVID-19 suele ir acompañada de una activación patológica de la coagulación sanguínea.⁶³ Se reconoce el papel central de la proteína espiga en esta complicación.⁶⁴ En particular, existen al menos dos mecanismos diferentes para desencadenar la coagulación de la sangre:

1. Si la proteína espiga se expresa dentro de las células endoteliales vasculares, la capa celular más interna de los vasos sanguíneos, entonces una reacción inmunitaria a la proteína espiga puede destruir estas células. La lesión vascular resultante activará la coagulación de la sangre. Esta reacción inmunitaria puede involucrar a las células T citotóxicas, pero también a los anticuerpos que activan el sistema del complemento y otros mecanismos efectores inmunitarios.
2. Las moléculas de proteína de punta pueden sufrir una escisión proteolítica y uno de los productos (el fragmento S1) puede liberarse de la célula. Los fragmentos S1 que se forman dentro de la circulación, o que ingresan a ella después de sintetizarse en otra parte del cuerpo, pueden unirse directamente a las plaquetas sanguíneas (trombocitos) y activarlas. Esto nuevamente desencadenará la coagulación de la sangre.

El segundo mecanismo es importante porque no implica una reacción inmunitaria; por lo tanto, puede activarse de inmediato incluso en aquellas personas que no tienen inmunidad preexistente. El primer mecanismo será más efectivo en aquellos que ya tienen inmunidad a la proteína espiga, ya sea por

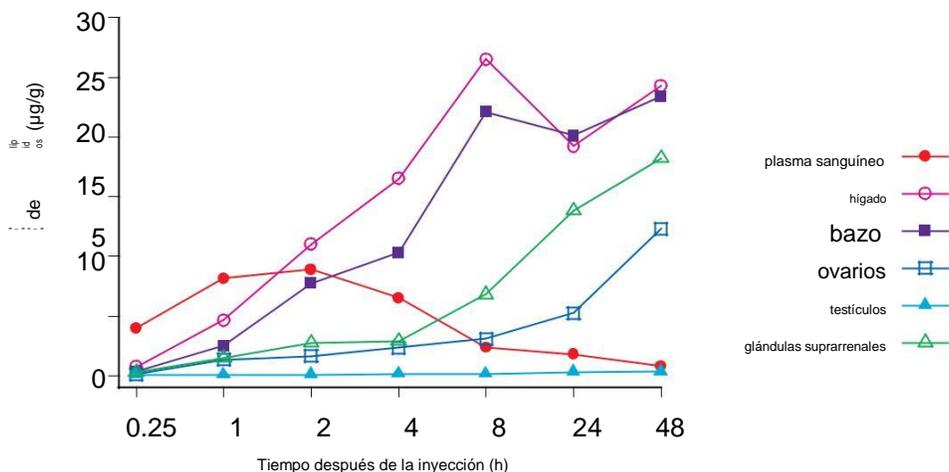


Figura 7 Distribución de órganos en ratas de una vacuna modelo de ARNm con la misma composición lipídica que la vacuna Pfizer COVID-19. Gráfico generado a partir de datos en la Tabla 2.6.5.5B de [66]. El nivel en sangre sube rápidamente y luego cae a medida que la vacuna se acumula en varios órganos. La vacuna se midió utilizando colesterol marcado radiactivamente (el colesterol no marcado es un ingrediente habitual de las nanopartículas lipídicas de la vacuna). Los datos representan el contenido de vacuna en µg de lípido de vacuna por gramo de tejido o plasma sanguíneo. Tenga en cuenta las altas concentraciones en el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales y los ovarios.

infección con el virus o por una inyección previa de vacuna. Tenga en cuenta que el mecanismo subyacente del daño celular también operará en otros tejidos: cualquier célula del cuerpo que exprese la proteína de pico se convertirá en un objetivo para el sistema inmunitario.

Dado que las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna inducen la síntesis de proteína espiga activa y, por lo tanto, potencialmente tóxica, es importante comprender cómo se distribuirá esta proteína dentro del cuerpo. La toxicidad podría ser limitada si la vacuna, y por lo tanto la síntesis de la proteína espiga, se mantuviera confinada al sitio de inyección, dentro del tejido muscular pero fuera de la circulación. Por otro lado, si la vacuna entrara en el torrente sanguíneo, habría que esperar la expresión de la proteína de pico dentro de los vasos sanguíneos y la toxicidad a través de la activación de la coagulación de la sangre.

3.1.1.2 Distribución de la vacuna en animales de experimentación. Resulta que la vacuna sí aparece en el torrente sanguíneo muy rápidamente después de la inyección intramuscular. En experimentos que Pfizer informó a las autoridades sanitarias japonesas [65, 66], a las ratas se les inyectó una muestra de vacuna simulada. Este material era químicamente similar a la vacuna Pfizer COVID-19, pero contenía una molécula de ARNm que codificaba una proteína modelo no tóxica y fácilmente rastreable (luciferasa) en lugar de la proteína de pico SARS-CoV-2. La mezcla de lípidos utilizada para formar los LNP fue exactamente la misma que con la vacuna Pfizer COVID-19. Uno de los lípidos de esta mezcla se marcó radiactivamente, lo que permitió rastrear y cuantificar con sensibilidad y precisión la distribución de la muestra dentro del cuerpo. Se hicieron varias observaciones notables:

1. El lípido radiactivo apareció rápidamente en el torrente sanguíneo. La concentración en plasma sanguíneo alcanzó su punto máximo después de 2 horas; pero incluso a los 15 minutos de iniciado el experimento, el nivel plasmático ya había alcanzado el 45 % de ese valor máximo.
2. Niveles muy altos de lípidos radiactivos acumulados en el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales y los ovarios.

3. Niveles comparativamente bajos acumulados en el sistema nervioso central (el cerebro y la médula espinal).
4. La expresión de la proteína modelo codificada por el ARNm se estudió únicamente en el hígado, donde se detectó fácilmente.

3.1.1.3 Mecanismo de captación en la circulación después de la inyección intramuscular. Teniendo en cuenta que el complejo que consiste en ARNm con LNP unidos tiene un tamaño molecular bastante grande y, por lo tanto, no puede cruzar una barrera capilar intacta, podemos preguntarnos cómo logró la vacuna ingresar al torrente sanguíneo tan rápidamente. Esto ocurre muy probablemente a través del transporte linfático. El líquido dentro del espacio intersticial se drena continuamente a través del sistema linfático; todo el líquido linfático finalmente ingresa al torrente sanguíneo a través del conducto torácico. Las partículas que son demasiado grandes para atravesar la barrera capilar pueden finalmente llegar a la circulación a través de este drenaje linfático.

La proteína espiga del SARS-CoV-2, junto con la activación del sistema del complemento, se ha implicado en la causa de la lesión de los vasos sanguíneos pequeños en las infecciones por COVID-19.[67](#), [68](#)]. Debe esperarse un daño similar después de la vacunación cerca del sitio de inyección. La fuga resultante de los capilares debería acelerar la exudación de plasma y el drenaje linfático. Además, también puede permitir que algunas de las partículas de la vacuna entren directamente en el torrente sanguíneo.

3.1.1.4 Otras indicaciones de toxicidad de LNP. La ruptura de la barrera capilar propuesta por los LNPs implica un efecto citotóxico sobre las células endoteliales, que forman el único elemento celular de las paredes capilares. Los efectos citotóxicos de los LNP también son evidentes por el daño a las fibras musculares en el sitio de la inyección.[30](#), pag. 49] y a las células hepáticas [[30](#), pag. 46]. Tenga en cuenta que estos datos también se obtuvieron con el ARNm modelo que codifica la enzima luciferasa presumiblemente no tóxica. Por lo tanto, estas acciones citotóxicas no se deben a ninguna acción directa de la proteína espiga. No se puede descartar por completo un componente inmunológico del daño celular, pero es probable que no sea dominante en este caso, ya que la luciferasa, a diferencia de la proteína espiga, no se transporta a la superficie celular.

3.1.1.5 Mecanismos de acumulación en órganos específicos. Las altas tasas de acumulación de la vacuna en el hígado y el bazo sugieren la captación por células macrófagas, que abundan en ambos órganos y generalmente se encargan de eliminar los desechos no deseados. La acumulación en las glándulas suprarrenales, los ovarios y nuevamente en el hígado sugiere un papel de las lipoproteínas en la captación celular dentro de estos órganos. Las lipoproteínas son complejos de lípidos y moléculas de proteínas específicas (apolipoproteínas) que funcionan como transportadores de lípidos en el torrente sanguíneo. Se sabe que las nanopartículas lipídicas artificiales (LNP, por sus siglas en inglés) como las que se usan en las vacunas de ARNm contra el COVID pueden adquirir una cubierta, una "corona", de las propias moléculas de apolipoproteína del cuerpo, después de lo cual estas partículas serán absorbidas por las células del cuerpo de la misma manera como lipoproteínas nativas [[69](#)].

El hígado tiene un papel central en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas en general, mientras que las glándulas suprarrenales y los ovarios captan lipoproteínas para adquirir colesterol, que luego convierten en sus respectivas hormonas esteroideas. De hecho, se acepta tal papel de las lipoproteínas en el transporte y la absorción celular de nanopartículas lipídicas.[70](#)]. Por lo tanto, debemos esperar que otros órganos con una alta tasa de captación de lipoproteínas se vean afectados de manera similar. Esto incluye en particular la placenta, que al igual que los ovarios produce grandes cantidades de hormona esteroide (progesterona), y las glándulas mamarias lactantes, que adquieren el colesterol contenido en lipoproteínas para su secreción en la leche materna.

3.1.1.6 Correlación de la captación de lípidos y la expresión de ARNm. En el estudio experimental en cuestión, también se demostró que el hígado y el bazo expresan el ARNm asociado con los LNP.65 y cinco,66]. Como se indicó anteriormente, el ARNm utilizado en este estudio codificaba la enzima de luciérnaga *luciferasa*, que es la misma proteína que permite a estos animales brillar en la oscuridad. Los tejidos de mamíferos que expresan esta enzima también se volverán luminiscentes, en proporción a la cantidad de proteína luciferasa que sintetizan.

Sin embargo, las mediciones de esta luminiscencia no son muy sensibles, lo que probablemente fue la razón por la que Pfizer la detectó solo en el hígado y el bazo (así como cerca del lugar de la inyección), pero no en órganos más pequeños como los ovarios y las glándulas suprarrenales. Sin embargo, en ausencia de una prueba positiva de lo contrario, debemos asumir que la correlación entre la captación eficiente de LNP y la expresión de ARNm que se aplica al hígado también se mantendrá con otros órganos. Si el ARNm de carga codifica la proteína espiga, entonces estos órganos estarán expuestos a la toxicidad de la proteína espiga y a la reacción inmunitaria contra ella, en proporción al nivel de captación de LNP y ARNm.

3.1.1.7 Riesgos potenciales para la fertilidad y para el recién nacido amamantado. Un alto nivel de expresión de proteína espiga en los ovarios plantea la posibilidad de un daño significativo en ese órgano, con posibles consecuencias para la fertilidad femenina. La absorción de la vacuna por las células de la glándula mamaria abre dos vías posibles de toxicidad para el niño amamantado: en primer lugar, la expresión de la proteína espiga y su secreción en la leche materna y, en segundo lugar, la transferencia total de la vacuna a la leche. Las glándulas mamarias son *apocrino*, lo que significa que pellizcan y liberan fragmentos de su propio citoplasma en la leche; por lo tanto, cualquier cosa que haya llegado al citoplasma también podría llegar a la leche materna. En este sentido, señalamos que tanto la base de datos VAERS como el registro de eventos adversos de medicamentos de la UE (EudraVigilance) informan muertes en recién nacidos amamantados después de la vacunación de sus madres.

3.1.1.8 Los fabricantes no investigaron los riesgos evidentes de los estudios preclínicos. Con la excepción de la fertilidad, que simplemente no puede evaluarse dentro del corto período de tiempo durante el cual las vacunas han estado en uso, todos los riesgos discutidos anteriormente se han comprobado desde que se implementaron las vacunas; todos se manifiestan en los informes de los distintos registros de eventos adversos (ver Sección 3.2). Debemos enfatizar nuevamente que cada uno de estos riesgos podría inferirse fácilmente a partir de los datos preclínicos limitados citados, pero no fueron seguidos con investigaciones exhaustivas apropiadas. En particular, los ensayos clínicos no controlaron ningún parámetro de laboratorio que pudiera haber proporcionado información sobre estos riesgos, como los relacionados con la coagulación sanguínea (p. ej., dímeros D/trombocitos), daño hepático (p. ej., γ -glutamyltransferasa) y miocarditis (troponina).

3.1.2 Contaminaciones derivadas del proceso de fabricación. El proceso de fabricación a escala comercial de la vacuna Pfizer COVID-19 da lugar a varias contaminaciones que pueden comprometer la seguridad y eficacia de la vacuna. Para abreviar, mencionaremos aquí solo dos de estos contaminantes.

3.1.2.1 ADN bacteriano contaminante. El ARNm se produce in vitro usando una plantilla de ADN, que a su vez se obtiene de células bacterianas. Si bien se toman medidas para eliminar este ADN posteriormente, no son completamente efectivas, lo que se reconoce en el informe de la EMA sobre la vacuna Pfizer COVID-19 [30, pag. 17 y 40]. El ADN contaminante inyectado con la vacuna puede insertarse en los genomas de las células huésped

Tabla 4 Eventos adversos y muertes relacionados con la vacuna COVID-19 informados a EudraVigilance para los cuatro principales fabricantes de vacunas, al 6 de marzo de 2022 [71].

Fabricante	Eventos adversos	Fallecidos	Eventos mortales
Pfizer	861,135	19,548	2,3%
AstraZeneca	467,760	8,638	1,8%
Moderna	264,297	11,592	4,4%
Johnson y Johnson	54,910	2,729	5,0%
Total	1,648,102	42,507	2,6%

y causar mutaciones potencialmente dañinas. El ADN bacteriano también promueve la inflamación de manera no específica.

3.1.2.2 Impurezas lipídicas. El mismo informe también observa impurezas que se originan en la síntesis de los ingredientes lipídicos de la vacuna Pfizer COVID-19 (página 24):

Se han observado impurezas relacionadas con los lípidos en algunos lotes de productos terminados fabricados recientemente, en correlación con los lotes de lípidos ALC-0315. La calidad del excipiente ALC-0315 se considera aceptable en base a los datos disponibles con la condición de que se evalúen más impurezas específicas en el producto terminado.

Teniendo en cuenta que el lípido sintético denominado ALC-0315 nunca antes se había utilizado en humanos, no existe una base empírica sólida para decidir sobre los niveles "aceptables" de impurezas. Además, parece que ni siquiera se han identificado las especies contaminantes. La aprobación general arbitraria de EMA de contaminantes desconocidos de un ingrediente de vacuna no probado es completamente inaceptable.

Lo mismo se aplica a Moderna también: también se descubrió que sus lípidos contenían varios contaminantes no identificados y no cuantificados [31, pag. 23]. Además, su lípido catiónico SM-102 no había recibido aprobación previa para su uso en humanos.

3.2 Eventos adversos tras el inicio de las vacunaciones. Desde la introducción de las vacunas, se han informado numerosos eventos adversos a los registros de todo el mundo. Aquí nos centraremos en dos registros, a saber, el sistema de notificación de eventos adversos de vacunas de EE. UU. (VAERS) y el sistema de seguimiento de eventos adversos de medicamentos de la UE (EudraVigilance).

3.2.1 Total de casos y muertes notificados a EudraVigilance y VAERS. La Tabla 4 resume el número de eventos adversos para cada una de las cuatro vacunas COVID desplegadas en los países de la Unión Europea. Vemos un número muy alto de incidentes y muertes en todos los ámbitos. Pfizer ha logrado acumular el recuento de cadáveres más alto porque su vacuna es la más utilizada. La vacuna Moderna ocupa el segundo lugar; también es notable por su alto porcentaje de eventos reportados que son fatales.

Los totales son algo más bajos, pero en general siguen siendo terriblemente altos en la base de datos estadounidense VAERS. Con VAERS, también podemos obtener los números de casos y muertes por grupo de edad.

Tabla 5 Eventos adversos (totales y mortales) informados a VAERS al 28 de abril de 2022, por grupo de edad, para las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19. Datos de OpenVAERS [72].

Años de edad)	Pfizer			Moderna		
	Eventos totales	Fallecidos	Mortal (%)	Eventos totales	Fallecidos	Mortal (%)
0 a 9	6,585	10	0.15	256	2	0.78
10 a 19	37,732	99	0.26	12,830	26	0.20
20 a 29	50,866	136	0.27	40,927	117	0.29
30 a 39	77,155	230	0.30	63,431	187	0.29
40 a 49	76,047	327	0.43	63,554	285	0,45
50 a 59	73,555	736	1.00	66,848	628	0.94
60 a 69	60,564	1,456	2.40	70,101	1,270	1.81
70 a 79	39,621	2,206	5.57	51,920	1,815	3.50
80 a 89	18,397	2,586	14.06	19,457	1,651	8.49
90 a 99	4,837	1,154	23.86	4,117	728	17.68
Total	445,359	8,940	2.01	393,441	6,709	1.71

Estos los datos se resumen en la Tabla 5, por separado para la vacuna Pfizer y Moderna. Los eventos mortales ocurren en todos los grupos de edad, pero los ancianos son los más afectados.²

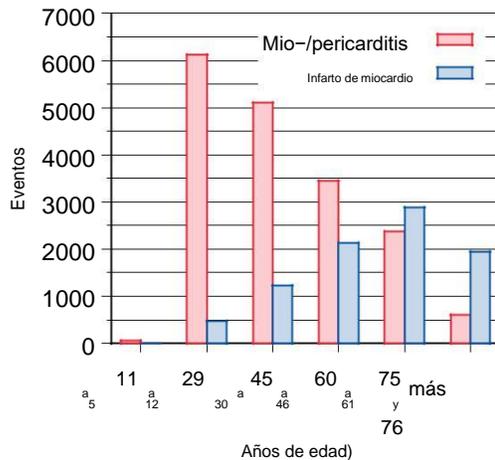
Es imposible saber qué porcentaje de todas las muertes que ocurren poco después de la vacunación se informan realmente a VAERS o EudraVigilance; sin embargo, una encuesta representativa de los EE. UU. realizada por el profesor de economía Mark Skidmore apunta a unas 300 000 muertes relacionadas con las vacunas en ese país hasta finales de 2021 [74]. La comparación entre diferentes países europeos sugiere que la información es muy incompleta. Por ejemplo, Islandia y los Países Bajos informan un evento adverso por cada 112 y 77 inyecciones de vacuna, respectivamente, mientras que ese número es 534 para Alemania, 8367 para Eslovaquia y 36 851 para Polonia.

Observamos que el total de muertes por vacunas contra el COVID en VAERS ya supera el informado para todas las demás vacunas combinadas, durante todo el período de 30 años que ha existido este sistema de informes. Por lo tanto, está claro que estas vacunas son, con mucho, las más mortales de la historia, como era de esperar, y todo para una enfermedad cuya tasa de letalidad no supera la de la influenza.[75] y es insignificante en personas sanas [76,77].

3.2.2 Infartos y miocarditis o pericarditis por grupos de edad. En general, se acepta que, en la enfermedad de COVID-19, la proteína de pico del virus desencadena lesiones vasculares y coagulación de la sangre.[68,78,79]. Una manifestación clínica destacada de la coagulación de la sangre es el infarto de miocardio (ataque al corazón). Otra forma de afectación cardíaca, también relacionada con la proteína espiga pero puramente inflamatoria en lugar de relacionada con la coagulación, es la miocarditis.[80].

²Debemos señalar aquí que se ha abierto un gran abismo entre la cantidad de eventos adversos informados por el sitio web oficial de VAERS y por el sitio web de OpenVAERS [72], respectivamente. OpenVAERS crea y mantiene su propia base de datos utilizando registros que se descargan periódicamente del propio VAERS. Aparentemente, VAERS ha estado eliminando sistemáticamente registros de su base de datos [73]. Este informe se basa en los datos proporcionados por OpenVAERS.

UN



B

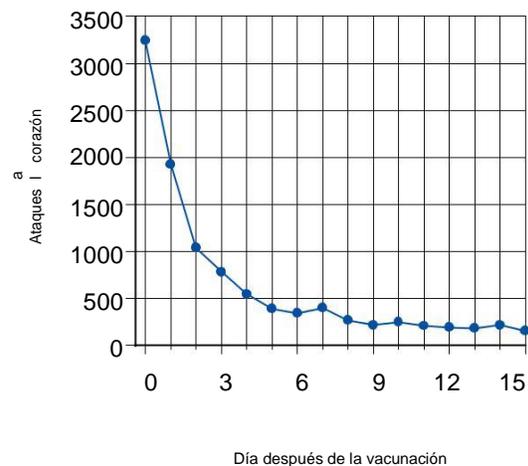


Figura 8 Miocarditis/pericarditis y ataques cardíacos informados a VAERS para las cuatro vacunas COVID combinadas, al 15 de abril de 2022 [81]. A: Casos de enfermedad por grupo de edad. Otros 21.459 casos de miocarditis y 5.332 casos de infarto de miocardio se clasificaron como "edad desconocida" y no están representados en este gráfico. También tenga en cuenta que el grupo de edad más joven (5-11 años) incluye 7 informes de infarto, que no son visibles debido a la escala del gráfico. B: Casos notificados de infarto de miocardio por día después de la vacunación.

Dado que todas las vacunas COVID basadas en genes inducen la producción de proteína de espiga activa, también se debe esperar que causen ataques cardíacos y miocarditis; y, de hecho, tanto VAERS como EudraVigilance documentan una gran cantidad de casos. En figura 8 A, los casos de estas enfermedades informados a VAERS se han agrupado por edad. La incidencia de infarto aumenta con la edad, lo cual es de esperar. Tenga en cuenta, sin embargo, que incluso en los grupos de edad más jóvenes, hay casi 500 casos (7 casos entre los de hasta 11 años y 468 hasta los 29 años); esto es muy irregular. El panel B de la misma figura agrupa los infartos notificados según el tiempo transcurrido desde la inyección de la vacuna. De todos los ataques cardíacos informados, la mitad ocurrió dentro del día siguiente a la vacunación y cinco de cada seis dentro de la semana. Esta estrecha correlación en el tiempo apunta muy fuertemente a la causalidad de la vacuna.

En el panel A, es evidente que la distribución por edades de la miocarditis/pericarditis es opuesta a la de los ataques cardíacos: la incidencia es más alta en el grupo de edad más joven y desciende continuamente con la edad. La miocarditis en particular es una afección muy grave por derecho propio; puede ser fatal en la fase aguda y es probable que deje algún grado de deterioro funcional de por vida. Por lo tanto, en general, todos los grupos de edad corren un riesgo sustancial de sufrir daños graves en su salud cardiovascular a causa de las vacunas.

Además, observamos que las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 representaron la gran mayoría de todos los casos informados de miocarditis y ataques cardíacos, y la vacuna Johnson & Johnson representó el resto (ver Tabla 6).

3.2.3 Otros acontecimientos graves relacionados con la alteración de la coagulación sanguínea. Aparte de los infartos de miocardio la letanía de diagnósticos en ambas bases de datos que indican una activación patológica de la de la coagulación sanguínea es casi interminable: accidentes cerebrovasculares, trombosis en el cerebro y en otros órganos, embolia pulmonar; pero también trombocitopenia y hemorragias, que son consecuencia del consumo excesivo de trombocitos y de factores de coagulación en la coagulación intravascular diseminada. Los trastornos de la coagulación causaron muchas de las muertes resumidas anteriormente; en otros casos, provocaron enfermedades agudas graves, que en muchos casos dejará una grave discapacidad.

Tabla 6 Casos notificados de mio/pericarditis y de infarto de miocardio en OpenVAERS por fabricante, al 15 de abril de 2022.

Fabricante	Miocarditis		Infarto de miocardio	
	Casos	Proporción (%)	Casos	Proporción (%)
Pfizer	30,797	78,62	9.778	70.14
Moderna	7,946	20.29	3,408	24.45
Johnson y Johnson	427	1.09	754	5.41
Total	39,170		13,940	

3.2.4 Abortos espontáneos. A 3 de diciembre de 2021, VAERS contenía 2437 informes de casos de aborto espontáneo entre mujeres embarazadas vacunadas; de estos, nuevamente la gran mayoría se asoció con las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19. Si bien es difícil determinar qué porcentaje de estos abortos espontáneos realmente fueron causados por la vacunación, los CDC afirmaron haber abordado esta pregunta [82], pero tuvo que admitir en una errata que su estudio fue completamente chapucero [83], debemos tener en cuenta que la mayoría de los casos en las bases de datos VAERS y EudraVigilance fueron informados por profesionales de la salud, quienes evidentemente consideraron al menos plausible una conexión con la vacuna en cuestión.

El alto número de abortos espontáneos informados por sí solo sería motivo suficiente para detener las vacunas e investigar. También debemos señalar que las mujeres embarazadas habían sido excluidas de los ensayos clínicos de la vacuna Moderna, así como de las otras vacunas COVID. Continuar con la vacunación sin una investigación adecuada frente a los crecientes indicios de daño es completamente irresponsable.

3.2.5 Otras reacciones graves. Las reacciones graves también incluyen convulsiones y otros síntomas neurológicos, particularmente relacionados con el control motor, e inflamación sistémica grave con daño a múltiples órganos. Una vez más, en muchos de estos pacientes, es muy probable que haya un daño residual duradero o incluso permanente.

3.2.6 Pfizer ignora la evidencia de daño grave en su propia base de datos de eventos adversos. La organización sin fines de lucro *Profesionales médicos y de salud pública por la transparencia* ha obtenido, a través de una solicitud de FOIA, el primer informe posterior a la comercialización de Pfizer a la FDA, que incluye informes de eventos adversos recibidos por Pfizer directamente [84]. El informe reconoce explícitamente que la presentación de dichos informes es voluntaria e incompleta y que, por lo tanto, "el sistema de notificación espontánea debe usarse para la detección de señales en lugar de la prueba de hipótesis".

Con eso en mente, uno debería pensar que una cantidad de 1223 muertes reportadas dentro de poco más de dos meses del lanzamiento de la vacuna debería equivaler a una "señal detectable" incluso en la mente de los ejecutivos farmacéuticos empedernidos. Sin embargo, en la conclusión del informe, leemos:

La revisión de los datos disponibles para esta experiencia acumulativa de PM [posterior a la comercialización] confirma un beneficio favorable: balance de riesgo para BNT162b2. Pfizer continuará con las actividades de farmacovigilancia de rutina. . .

Tabla 7 Resultados clínicos de los informes de eventos adversos de vacunación recibidos y procesados por Pfizer al 28 de febrero del 2021. Datos de la Tabla 1 en [84].

Resultado del caso	Numero de casos
Fatal	1,223
Recuperado con secuelas	520
No recuperado en el momento del informe	11,361
Recuperado/Recuperando	19,582
Desconocido	9,400
Total	42,086

Está claro que ni Pfizer ni la FDA consideran que un recuento de 1223 cuerpos en solo dos meses del lanzamiento de la vacuna sea una "señal" suficiente para detener el programa o al menos informar y consultar con el público. Además, debemos suponer que los reguladores distintos de la FDA también recibieron el informe de farmacovigilancia de Pfizer y tampoco advirtieron al público de sus países de origen. Esta situación no tiene precedentes.

3.3 Pruebas faltantes. Anteriormente vimos que se ignoraron fuertes indicios de riesgo significativo en los ensayos clínicos y en la posterior aprobación de emergencia apresurada de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19, con resultados desafortunados pero predecibles. Igualmente condenatoria es la lista de omisiones: riesgos potenciales que deberían haberse investigado en ensayos preclínicos o clínicos, pero nunca lo fueron.

3.3.1 Farmacocinética adecuada. Sección 3.1.1.2 describió algunos datos proporcionados por Pfizer relacionados con la distribución de una vacuna sustituta. Si bien estos estudios proporcionaron información importante y útil, debe tenerse en cuenta que la expresión de la proteína del pico en lugar de la enzima luciferasa presumiblemente inerte podría afectar la distribución debido a la interferencia del pico con la integridad vascular, incluso en la barrera hematoencefálica, y con coagulación de la sangre. La EMA y otros reguladores deberían haber insistido en que tales experimentos se llevaran a cabo y se documentaran.

Moderna no informó ningún estudio sobre la farmacocinética del lípido catiónico (SM-102) que está contenido en su vacuna. En cambio, mostraron estudios sustitutos con "SM-86, un análogo estructural cercano" [31, pag. 53]. Estos datos no son un sustituto aceptable. Asimismo, faltan estudios farmacocinéticos adecuados sobre el segundo componente lipídico sintético (PEG2000-DMG). La EMA debería haber insistido en que la distribución y la eliminación de los dos lípidos sintéticos contenidos en la vacuna Moderna COVID-19 (SM-102 y PEG2000-DMG) se caracterizaran completamente en experimentos con animales.

3.3.2 Interacciones medicamentosas. El informe de la EMA sobre la vacuna de Pfizer afirma [30, pag. 110]:

No se han realizado estudios de interacción con otras vacunas, lo cual es aceptable dada la necesidad de utilizar la vacuna en una situación de emergencia.

Dado que es claro que la mortalidad por COVID-19 es baja (ver Sección 1.1.1) y, por tanto, que no existe ninguna emergencia, la justificación de la EMA debe rechazarse por engañosa.

Con respecto a la vacuna Moderna COVID-19, la EMA observa [31, pag. 119]:

El estudio P301 no tenía la intención de medir las interacciones farmacológicas o el impacto de otras vacunas que se administran en una relación temporal cercana con el ARNm-1273 [la vacuna Moderna COVID-19], según el criterio de exclusión "Ha recibido o planea recibir una vacuna que no es del estudio" dentro de los 28 días anteriores o posteriores a cualquier dosis de IP (excepto la vacuna contra la gripe estacional que no está permitida dentro de los 14 días anteriores o posteriores a cualquier dosis de IP).'

Los efectos inmunosupresores de las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna son evidentes a partir de una caída en el número de linfocitos en sangre entre los vacunados, así como de las observaciones clínicas del herpes zoster (culebrilla), que surge a través de la reactivación del virus persistente de la varicelazoster [85–88]. Esto sugiere que la respuesta inmunitaria deseada a otras vacunas administradas poco antes o después de la vacuna Moderna puede verse afectada. En la vida real, no siempre es factible evitar la aplicación de múltiples vacunas en un corto período de tiempo. Por lo tanto, esta posible interacción inmunológica debería haberse investigado.

Además, los estudios de interacciones no deberían haberse limitado solo a las vacunas, sino que también deberían haber incluido otros medicamentos, ya que muchos receptores potenciales de la vacuna estarán bajo algún tipo de medicación permanente. Un área de especial preocupación es la toxicidad hepática experimentalmente aparente de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19. El hígado tiene un lugar central en la inactivación metabólica y eliminación de muchos fármacos; cualquier interferencia con la función de este órgano crea inmediatamente numerosas posibilidades de interacciones farmacológicas adversas.

3.3.3 Genotoxicidad. El término *genotoxicidad* denota daño al material genético humano, que podría conducir a mutaciones hereditarias y al cáncer. Debería ser evidente que todos los medicamentos nuevos, y en particular los basados en genes como las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19, deben evaluarse exhaustivamente en este sentido; y la evidencia reciente ha demostrado que el riesgo es muy real. Sin embargo, Moderna llevó a cabo solo estudios muy fragmentarios de genotoxicidad y Pfizer ninguno en absoluto. Este tema será tratado en profundidad en la Sección 3.4.

3.3.4 Toxicidad para la reproducción. Con las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19, la toxicidad reproductiva se evaluó utilizando solo una especie (ratas). Pfizer presentó datos sobre solo un pequeño número de animales (21 camadas). Se observó un aumento de más del doble en la pérdida de embriones antes de la implantación, con una tasa del 9,77 % en el grupo de la vacuna, en comparación con el 4,09 % en el grupo de control. En lugar de simplemente afirmar [30, pag. 50] que el valor más alto estaba "dentro del rango de datos de control histórico", el estudio debería haber declarado sin ambigüedades si esta diferencia era o no estadísticamente significativa; y de no ser así, se debería haber aumentado el número de experimentos para asegurar la potencia estadística requerida. Lo mismo se aplica a las observaciones de "incidencia muy baja de gastrosquisis, malformaciones de boca/mandíbula, arco aórtico del lado derecho y anomalías de las vértebras cervicales". En general, estos estudios se describen de manera inadecuada y aparentemente también se realizaron de manera inadecuada.

El informe de la EMA sobre la vacuna Moderna COVID-19 contiene hallazgos similares y un lenguaje igualmente evasivo [31, pag. 51]. Se afirma un bajo riesgo de genotoxicidad, de lo que se infiere que la toxicidad reproductiva también será baja; Sin embargo, como veremos en la Sección 3.4, tal optimismo es injustificado.

3.3.5 Autoinmunidad. La exposición a la vacuna provocará daño celular debido a los lípidos catiónicos y también al ataque inmunitario a las células que producen la proteína de espiga. De las células en proceso de destrucción, se liberarán proteínas y otras macromoléculas; dicho material debe luego ser eliminado por los macrófagos.

Cuando el sistema de limpieza está sobrecargado debido al daño celular excesivo y la apoptosis (muerte celular), la acumulación de desechos celulares conducirá a una liberación excesiva crónica de interferón tipo I, lo que a su vez desencadenará una mayor inflamación. Con el tiempo, algunas macromoléculas en los desechos se convertirán en objetivos para la formación de autoanticuerpos y la activación de células T citotóxicas autorreactivas; comenzarán a funcionar como autoantígenos. Se producirá un círculo vicioso de mayor daño tisular y la liberación de más autoantígenos y dará lugar a una enfermedad autoinmune. Tal resultado es particularmente probable en personas inmunocomprometidas o en aquellas que están genéticamente predispuestas a enfermedades autoinmunes en general (p. ej., aquellas con el alelo HLA-B27).

El riesgo de autoinmunidad inducido por las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna podría abordarse adecuadamente solo en estudios a largo plazo; Al igual que con la fertilidad o el cáncer, el período muy corto de pruebas preclínicas y clínicas significa que estamos volando a ciegas. No hace falta decir que todos estos riesgos son particularmente graves en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

3.3.6 Mejora dependiente de anticuerpos. Si bien los anticuerpos en principio sirven para protegernos de infecciones, en algunos casos pueden aumentar la gravedad de la enfermedad. Este fenómeno se denomina potenciación dependiente de anticuerpos.

3.3.6.1 El principio. En la sección 2.1.3.1 anterior, vimos que los anticuerpos pueden o no neutralizar el virus que los provocó. Si bien en la mayoría de los casos los anticuerpos no neutralizantes no son dañinos, con algunos virus pueden empeorar las cosas al facilitar la entrada de estos virus en las células huésped. Esto ocurre porque se supone que ciertas células del sistema inmunológico toman microbios etiquetados con anticuerpos y los destruyen. Si una célula de este tipo absorbe una partícula de virus a la que se han unido los anticuerpos pero luego logra evadir la destrucción, puede comenzar a multiplicarse dentro de esta célula. En general, el anticuerpo habrá mejorado la replicación del virus. Clínicamente, esta mejora dependiente de anticuerpos (ADE) puede causar una respuesta hiperinflamatoria (una "tormenta de citoquinas") que amplificará el daño a nuestros pulmones, hígado y otros órganos de nuestro cuerpo.

ADE puede ocurrir tanto después de la infección natural como después de la vacunación, y se ha observado con varias familias de virus, incluido el virus del dengue, el virus del ébola y el virus respiratorio sincitial (VSR) [89]. Es importante destacar que la ADE también ocurre con los coronavirus, y en particular con el SARS, cuyo agente causal está estrechamente relacionado con el SARS-CoV-2. Los intentos de desarrollar vacunas contra el SARS fallaron repetidamente debido a la ADE: las vacunas indujeron anticuerpos, pero cuando los animales vacunados fueron desafiados posteriormente con el virus, se enfermaron más que los controles no vacunados (ver, por ejemplo, [90]).

3.3.6.2 SARS-CoV-2 y ADE. Se ha reconocido la posibilidad de ADE en el contexto de la infección natural por SARS-CoV-2, así como de la vacunación contra el mismo [91]. Más específicamente, se ha invocado la ADE debido a los anticuerpos de proteína de espiga provocados por otras cepas de coronavirus para explicar la peculiar distribución geográfica de la gravedad de la enfermedad dentro de China.[92]. Sin embargo, la investigación experimental requerida para abordarlo sigue faltando, incluso después de más de dos años de pandemia.

Pfizer y los organismos reguladores también son muy conscientes del riesgo de ADE. La FDA señala en su documento informativo [28, pag. 44]:

Pfizer presentó un Plan de farmacovigilancia (PVP) para monitorear los problemas de seguridad que podrían estar asociados con la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19. El patrocinador identificó la enfermedad aumentada asociada a vacuna, incluida la enfermedad respiratoria potenciada asociada a la vacuna como un riesgo potencial importante.

Aquí, el término "enfermedad potenciada asociada a la vacuna" se refiere a ADE. La EMA también ha reconocido que este riesgo debe investigarse más [30, pag. 141]:

Debe tenerse en cuenta cualquier riesgo potencial importante que pueda ser específico de la vacunación contra la COVID-19 (p. ej., aumento de la enfermedad respiratoria asociada a la vacuna). El solicitante ha incluido VAED/VAERD [enfermedad respiratoria aumentada asociada a la vacuna] como un riesgo potencial importante y lo investigará más a fondo en el estudio fundamental en curso y en un estudio de seguridad posterior a la autorización.

Con respecto a la vacuna Moderna COVID-19, la EMA resume la información proporcionada por el fabricante de la siguiente manera [31, pag. 126]:

El riesgo potencial de VAED se evaluó en modelos animales no clínicos en ratones y primates no humanos y no planteó preocupaciones en función de un tipo de respuesta inmunitaria sesgada Th1. . . En el ensayo [clínico] fundamental, . . . Se informaron 30 casos de COVID-19 grave en el grupo de placebo, mientras que se informó 0 casos en el grupo de la vacuna, lo que no indica una posible mejora de la enfermedad después de la vacunación con mRNA-1273.

En general, está claro que el riesgo de ADE se reconoce en teoría pero no se aborda en la práctica. Dada la abundante evidencia de ADE con vacunas experimentales contra el SARS, esto es completamente irresponsable.

3.4 Genotoxicidad de las vacunas de ARNm: evidencia reciente. En el informe de evaluación de la EMA sobre la vacuna Pfizer COVID-19, encontramos la siguiente declaración sucinta [30, pag. 50]:

No se han proporcionado estudios de genotoxicidad. Esto es aceptable ya que los componentes de la formulación de la vacuna son lípidos y ARN que no se espera que tengan potencial genotóxico.

Aparentemente, los expertos de la EMA suponían que el ARN en general no afectaría la integridad del genoma de la célula huésped. La primera excepción a esta regla se conoce desde 1970, cuando se descubrió que los retrovirus oncogénicos tenían una actividad de transcriptasa inversa que podía copiar el genoma del ARN viral en ADN, que luego podía insertarse en el genoma de la célula huésped.[93,94]. La comprensión de que las propias células eucariotas tienen actividades de transcriptasa inversa similares se produjo una década y media más tarde.[95], pero difícilmente podría considerarse una novedad en 2020. Así, en pocas palabras, la EMA descartó los riesgos de genotoxicidad de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 basándose en ciencia obsoleta.

3.4.1 Inserción genómica de virus de ARN a través de actividades de transcriptasa inversa celular. Los primeros estudios para demostrar la existencia de secuencias de ADN de mamíferos (ratón) que se derivaron de un virus de ARN que *no* fue un retrovirus fueron informados por Klenerman et al. [96] en 1997. El virus en cuestión era el virus de la coriomeningitis linfocítica. Dado que este virus en sí mismo no codifica una enzima transcriptasa inversa, se siguió que las copias de ADN parciales observadas del genoma de ARN viral tenían que haber sido creadas a través de la transcripción inversa por enzimas celulares. El mecanismo molecular fue dilucidado más tarde en detalle por científicos del mismo laboratorio [97]. Resultó que un *retrotransposón* había logrado tanto la transcripción inversa del ARN viral como la inserción de la copia de ADN en el genoma celular.

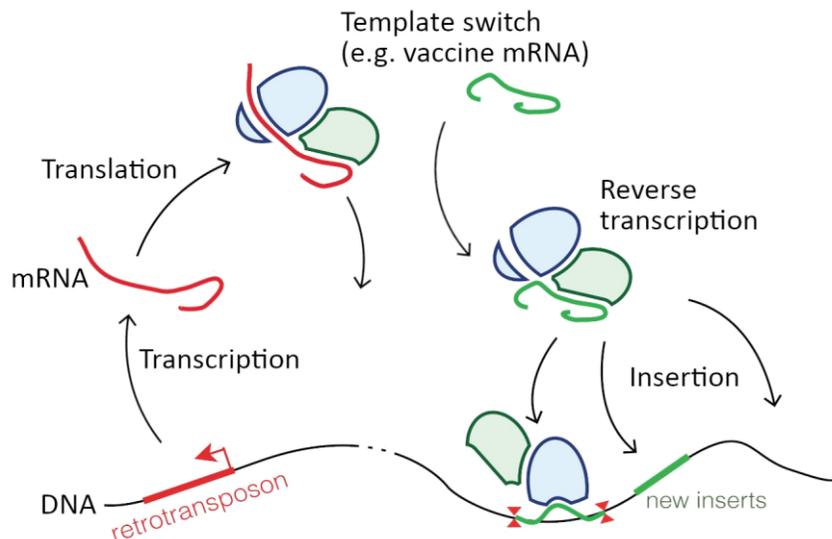


Figura 9 Transcripción inversa e inserción genómica de una molécula de ARNm por un retrotransposón (gráfico adaptado de Wikipedia). Un retrotransposón, que forma parte del ADN celular, es inicialmente transcrito y traducido por la maquinaria celular. Codifica dos proteínas que normalmente median la transcripción inversa del propio ARNm del transposón en ADN y la posterior inserción de esta copia de ADN en el ADN celular. Sin embargo, ocasionalmente la plantilla de ARNm puede ser reemplazada por otra molécula de ARN, por ejemplo, una vacuna de ARNm, que luego terminará como una copia de ADN en el genoma.

3.4.2 El papel biológico de los retrotransposones celulares. Los retrotransposones son elementos genéticos móviles en el genoma celular que codifican el aparato proteico para generar copias adicionales de sí mismos. La mayoría de las veces, es el ARNm del propio retrotransposón el que termina siendo copiado nuevamente en el ADN e insertado. Sin embargo, las proteínas retrotransposón pueden "perder" ocasionalmente su propia plantilla de ARNm y tomar otra molécula de ARN en su lugar, que luego se someterá a una transcripción inversa en ADN y se insertará en el genoma celular (Figura 9).

Hay varias familias homólogas de retrotransposones, de las cuales en humanos la más activa e importante es la familia LINE-1.^{98–100} Dado que la ubicación de las nuevas inserciones dentro del genoma es en gran parte aleatoria.¹⁰¹, los resultados biológicos son bastante variados. Si la inserción ocurre dentro de un gen funcional, ese gen puede estar alterado; si la inserción se produce en las proximidades de un gen funcional, la actividad de este último puede regularse hacia arriba o hacia abajo. Dependiendo de la función específica del gen afectado, el comportamiento de la célula puede cambiar y puede resultar en cáncer u otras enfermedades.^{102,103}.

Si bien la actividad de los retrotransposones difiere entre los tipos y estados funcionales de las células de nuestro cuerpo, cabe señalar que los retrotransposones están activos tanto en las células que se dividen como en las que no se dividen.¹⁰⁴ y también en ovocitos [¹⁰⁵]. Por lo tanto, debemos esperar que los retrotransposones puedan insertar ARN viral u otros ARN extraños no solo en células somáticas y, por lo tanto, causar cáncer, sino también en células de la línea germinal y, por lo tanto, propagarse dentro de la población humana.

3.4.3 Secuencias de ADN genómico derivadas de virus de ARN no retrovirales. Una multitud de virus de ARN distintos de los retrovirus han dado lugar a copias parciales insertadas en los genomas de los mamíferos y otros vertebrados.^{106–109}. Se han realizado hallazgos similares en otros organismos eucariotas como hongos, plantas y protozoos.^{110–112}. Todas estas secuencias derivadas de virus deben haber surgido a través de algún tipo de mecanismo de retrotransposición, que claramente corrobora el

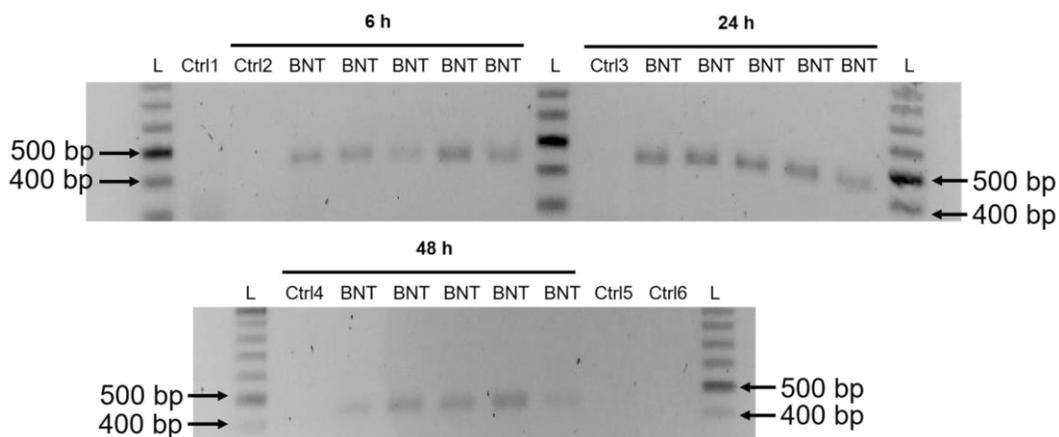


Figura 10 Detección de copias del ARNm de la vacuna Pfizer COVID-19 dentro del ADN celular de una línea celular de hígado humano (tomado de la Figura 5 en [114]). Las células se expusieron a la vacuna durante los períodos de tiempo indicados. A continuación, se aisló el ADN celular y se insertaron copias de ADN del ARNm de la vacuna detectado por amplificación por PCR de un fragmento de 444 pares de bases (pb) de longitud. Todas las muestras marcadas con 'BNT' habían sido tratadas con la vacuna, y todas muestran un producto de PCR de la longitud esperada, como se desprende de la comparación con un estándar de longitud de fragmento de ADN ('L'). Muestras etiquetadas con 'Ctrl *n*' eran controles: Ctrl 1– 4 contenía ADN de células no incubadas con vacuna, Ctrl 5 contenía ARN (no ADN) de células tratadas con vacuna, y Ctrl 6 lo mismo pero tratado adicionalmente con ARNasa, cuyo paso también se realizó en la purificación de ADN muestras. Como era de esperar, ninguna de las muestras de control contiene el producto de PCR.

punto anterior de que la retrotransposición puede ocurrir en las células de la línea germinal de todas estas especies.

Si bien todas las observaciones citadas aquí pertenecen a secuencias derivadas de virus de ARN, la retrotransposición por LINE-1 no es específica de secuencia [113], y no hay razón para excluir la posibilidad de que otras secuencias de ARN, como por ejemplo las de las vacunas de ARNm de Pfizer o Moderna, estén sujetas al mismo mecanismo.

3.4.4 Resumen. Aunque esto aún no se había demostrado experimentalmente cuando la EMA publicó sus informes de evaluación [30,31], había un amplio precedente para sugerir la *fuerte posibilidad* de que se producirían copias de ADN del ARNm de la vacuna y se insertarían en el genoma celular. En lugar de descartar este riesgo como se hizo, la EMA debería haber obligado a Pfizer y Moderna a realizar los estudios necesarios para excluir este riesgo *antes* de la luz verde para *la* autorización.

3.5 El estado actual de la evidencia. Al momento de escribir este artículo, se ha acumulado nueva evidencia sustancial que corrobora los riesgos genéticos que plantean las vacunas de ARNm.

3.5.1 Se insertan copias de ADN del ARNm de la vacuna Pfizer COVID-19 en el genoma de la célula huésped. Ya en 2021 se demostró que copias parciales de ADN del ARN genómico del virus SARS-CoV-2 pueden insertarse en el ADN celular de células infectadas [115]. Aunque esto no se relaciona directamente con las vacunas de ARNm, muestra que las secuencias de ARN derivadas del SARS-CoV-2 no están exentas del mecanismo general. Además, este estudio demostró que la inserción estuvo mediada por retrotransposones LINE-1.

De relevancia aún mayor e inmediata es la demostración reciente de que el ARNm contenido en la vacuna Pfizer COVID-19 puede integrarse en las células de una línea de células hepáticas humanas [114].

Aunque en este estudio inicial no se demostró rigurosamente la participación de LINE-1, la evidencia de la integración del ARNm de la vacuna en el ADN como tal es sólida (ver Figura 10). Dado que los ARNm utilizados por Pfizer y Moderna son muy similares en todos los aspectos, se debe suponer que la inserción genómica también ocurre con la vacuna Moderna.

3.5.2 Expresión a largo plazo de la proteína espiga. Si bien inicialmente se supuso que la expresión de la proteína del pico después de la vacunación sería de corta duración y se limitaría en gran medida al sitio de la inyección, desde entonces ha quedado claro que no lo es. Un estudio reciente de Röltgen et al. [116] detectó tanto la proteína espiga como el ARNm que la codifica dentro de los ganglios linfáticos de las personas vacunadas 60 días después de la inyección más reciente. Bansal et al. [117] detectó la proteína espiga en los exosomas (pequeñas vesículas de membrana derivadas de células) en la circulación incluso cuatro meses después de la inyección más reciente.

Esta persistencia sorprendentemente larga es difícil de conciliar con la idea de que la expresión solo está dirigida directamente por el ARNm recombinante inyectado. Es de destacar que el ARNm contenido en las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 está modificado con 1-metilpseudouridina [30,31]. A veces se afirma que el ARN que contiene 1-metilpseudouridina será más estable que el que contiene uridina regular [118]. Sin embargo, mientras que la sustitución aumenta considerablemente el nivel de expresión de proteínas del ARNm, su efecto sobre la vida útil del ARN es bastante modesto, de modo que la vida media tanto del ARNm modificado como del no modificado es del orden de no más de unos pocos días [119,120]. Por lo tanto, debemos tomarnos muy en serio la posibilidad de que el gen que codifica la proteína espiga se perpetúe y se exprese continuamente in vivo por medio de la inserción de ADN.

3.5.3 Resumen. La transcripción inversa del ARNm de la vacuna en ADN y la integración de la copia de ADN en el genoma de las células huésped se han demostrado directamente in vitro, y la persistencia a largo plazo documentada de la proteína espiga en los cuerpos de las personas vacunadas sugiere que la integración del ADN puede ocurrir in vivo y perpetuando la expresión de la proteína espiga. Además, los ovarios acumulan altos niveles de la vacuna (ver Sección 3.1.1.2), lo que implica que los ovocitos pueden estar expuestos a cantidades significativas del ARNm recombinante.

3.6 Riesgos conocidos y plausibles que surgen de la inserción genómica recientemente establecida de la vacuna Pfizer COVID-19. Los resultados informados por Alden et al. [114], aunque preliminar en algunos aspectos, plantea algunas preguntas muy serias que la EMA y otras autoridades reguladoras ya no pueden ignorar.

3.6.1 Probabilidad de que la inserción de ADN ocurra in vivo. Una característica notable en la figura 10 es que el producto de la PCR que señala la inserción genómica se observa en cada una de las muestras de ADN aisladas de las células tratadas con la vacuna. Esto indica que se han producido uno o más eventos de inserción en cada experimento. Como se señaló anteriormente, el ARNm de las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna se modifica con 1-metilpseudouridina, que protegerá al ARNm de ciertas vías de degradación [118,121–123], posiblemente aumentando la probabilidad de transcripción inversa e inserción. Aparentemente, esta posibilidad no ha sido dilucidada experimentalmente; no haber obligado a Pfizer y Moderna a realizar tales experimentos es otro descuido flagrante cometido por la EMA.

En los experimentos representados, la concentración de vacuna fue mayor que la que se puede esperar que ocurra in vivo. Sin embargo, en ausencia de evidencia en contrario, es razonable suponer que la probabilidad de inserción será la misma para cada molécula de ARNm individual e independiente del número de tales moléculas dentro de una célula dada.

Por lo tanto, el número de eventos de inserción in vivo estaría limitado simplemente por la cantidad total de ARNm inyectado; y esa cantidad supera con creces la cantidad combinada utilizada en todas las muestras que se muestran en la Figura 10.

Aunque no sabemos cómo se compara la eficiencia de la inserción genómica entre la línea celular humana particular utilizada por Alden et al. y los diversos tipos de células que se encuentran en el cuerpo humano, debemos esperar, al menos hasta que se obtenga una prueba experimental de lo contrario, que algunos eventos de inserción ocurrirán en muchas o incluso en todas las personas vacunadas.

La retrotransposición es particularmente común en células que se dividen activamente, porque durante la división celular la barrera de membrana que separa el núcleo del citoplasma se rompe transitoriamente; esto facilita la entrada al núcleo de la copia de ADN que se generó a partir del ARNm en cuestión. Si bien la mayoría de los tejidos del interior del cuerpo tienen tasas de proliferación más bajas que los cultivos celulares in vitro, las células de la médula ósea o las membranas mucosas intestinales se dividen muy rápidamente; y ya se señaló anteriormente que los eventos de retrotransposición (es decir, inserción genómica) también pueden ocurrir en células que no se dividen [104].

3.6.2 Consecuencias biológicas de la inserción de ADN. Al menos con el retrotransposón LINE-1, las inserciones de ADN aparentemente se distribuyen de manera aleatoria. [101], pero ocurrirán preferentemente dentro o cerca de genes transcripcionalmente activos, ya que el ADN de los genes inactivos estará estrechamente empaquetado en complejos con proteínas histonas y, por lo tanto, difícilmente accesible. El efecto genotóxico de una inserción sobre un gen activo puede manifestarse de varias formas.

3.6.2.1 Inactivación de genes. La inserción puede ocurrir dentro de un gen y alterarlo. Esto puede conducir a la pérdida de importantes productos genéticos celulares (es decir, proteínas) y, por lo tanto, potencialmente al desarrollo de enfermedades, incluido el cáncer. [102,103]. La inserción puede ir acompañada de la eliminación de grandes fragmentos de genes. [124].

3.6.2.2 Regulación génica. Los mecanismos de regulación transcripcional y epigenética pueden verse afectados, lo que aumenta o disminuye los niveles de expresión de proteínas de múltiples genes con resultados impredecibles e indeseables. Los efectos reguladores indirectos pueden afectar incluso a genes distantes ubicados en otros cromosomas.

3.6.2.3 Activación de oncogenes. Este es un caso especial del punto anterior, pero es lo suficientemente importante como para destacarlo por separado. La aparición de tumores malignos a través de la integración del ADN y la activación de genes promotores del cáncer (oncogenes) se ha demostrado en ensayos clínicos con un vector retroviral para el tratamiento genético de niños con SCID-X1 (inmunodeficiencia combinada grave) [125]. Estas neoplasias malignas normalmente se manifestarán solo varios años después de la finalización del tratamiento. [126]. Por lo tanto, las investigaciones exhaustivas a largo plazo sobre los posibles efectos genotóxicos de la integración cromosómica son absolutamente necesarias, tanto en las etapas preclínicas como en las de ensayos clínicos, para un análisis de riesgo-beneficio válido. Esto no aplica solo con los vectores retrovirales, sino con cualquier ácido nucleico recombinante que pueda terminar insertándose en los cromosomas de la célula [127].

3.6.2.4 Enfermedad de tipo autoinmune. La integración del gen de la proteína espiga en la célula huésped podría conducir a la expresión permanente de este antígeno y, por lo tanto, inducir una enfermedad autoinmune crónica.

3.6.2.5 Integración de línea germinal. Hemos notado anteriormente que los propios experimentos de Pfizer indican un alto nivel de acumulación de vacunas en los ovarios. Además, LINE-1 y otros retrotransposones son activos y causan eventos de inserción genómica en ovocitos humanos. [105]. En combinación, estos hallazgos indican que la secuencia del gen de la vacuna Pfizer COVID-19 puede integrarse en el ADN de los ovocitos y, por lo tanto, en la línea germinal humana.

Tampoco se puede descartar la inserción en células de la línea germinal masculina, aunque según los estudios en animales, los niveles tisulares de la vacuna de ARNm sustituta de Pfizer en los testículos son significativamente más bajos que en los ovarios.

Si esto realmente llegara a suceder, si las células de la línea germinal de los individuos vacunados se hicieran transgénicas, entonces el riesgo de desovar o concebir niños transgénicos no se limitaría solo a estos individuos, sino que necesariamente lo compartirían sus cónyuges actuales o futuros. En efecto, toda una generación de futuros padres estará expuesta a este riesgo.

3.6.3 Resumen. La integración de las secuencias de ARNm en células somáticas es probable e implica un riesgo de cáncer y de enfermedad autoinmune. Además, no se puede negar el riesgo de integración de la línea germinal, que da como resultado una descendencia transgénica. Estos riesgos deben abordarse urgentemente mediante estudios en profundidad con animales. Mientras tanto, las autorizaciones de vacunas basadas en la evaluación científica demostrablemente inadecuada de la EMA deben revocarse con urgencia.

3.7 Potencial genotóxico de las nanopartículas lipídicas. La cita del informe de evaluación de la EMA que figura al comienzo de la Sección 3.4 descartó no solo el ARN, sino también los lípidos como posibles causas de genotoxicidad. Con respecto a este último, tal declaración es bastante curiosa, ya que los lípidos son una clase de compuestos muy grande y vagamente definida, lo que invalida cualquier afirmación general sobre su toxicidad o ausencia de la misma. Pero dado que conocemos los lípidos específicos contenidos en las nanopartículas lipídicas de las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna, podemos considerar si representan o no un riesgo de genotoxicidad. Cada vacuna contiene cuatro lípidos en general, dos de los cuales se producen de forma natural (colesterol y diestearoil-fosfatidilcolina), mientras que los otros dos son sintéticos y no habían sido aprobados previamente para su uso en humanos. Si bien los lípidos sintéticos varían entre Pfizer y Moderna, son similares en estructura y función. Nos centraremos aquí en el tipo más abundante de estos lípidos sintéticos. Estos son lípidos catiónicos conocidos como ALC-315 (Pfizer) y SM-102 (Moderna), respectivamente (ver Figura 11).

3.7.1 Efecto citotóxico de los lípidos catiónicos. El primer paso en el proceso de captación de partículas de vacuna es *endocitosis*—la partícula ingresa a la célula, pero inicialmente todavía está atrapada dentro de una vesícula de membrana que se desprendió de la membrana celular. El paso crucial de liberar el ARNm de esta vesícula (el *endosoma*) en el citosol está mediada por un lípido catiónico sintético (cargado positivamente). Después de su escape al citosol, las moléculas de lípidos catiónicos continuarán rompiendo las membranas intracelulares, incluidas las de las *mitocondrias*. Estos son pequeños orgánulos dentro de nuestras células que llevan a cabo la *respiración celular*—generan hidrógeno y lo hacen reaccionar con oxígeno molecular para producir ATP, el metabolito rico en energía más importante de la célula. La interrupción del metabolismo mitocondrial causará que se formen *especies de oxígeno reactivas* (ROS). Estos ROS, a su vez, pueden causar todo tipo de estragos dentro de la célula, incluido el daño al ADN, por lo que causan genotoxicidad.

Cabe señalar que con cualquier agente que cause daño genético, esto incluye la radiación ionizante, pero también los medicamentos contra el cáncer citotóxicos, existe un riesgo de cáncer y leucemia, y además existe un límite de por vida en la dosis total que se puede tolerar. Por lo tanto, la perspectiva de "inyecciones de refuerzo" de COVID repetidas con frecuencia y también la de extender la tecnología de ARNm a vacunas contra otros patógenos o enfermedades no infecciosas, evoca un riesgo muy grave para la salud pública.

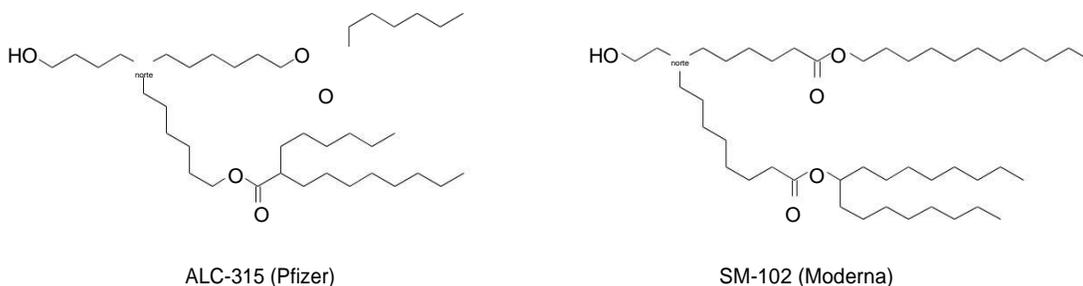


Figura 11 Estructuras moleculares de los lípidos catiónicos patentados contenidos en las vacunas de ARNm producidas por Pfizer y Moderna, respectivamente. Los átomos de nitrógeno (N) serán parcialmente protonados en condiciones intracelulares y por lo tanto adquirirán una carga positiva. Se indican los átomos de oxígeno (O); los átomos no marcados son de carbono, saturados con hidrógeno.

3.7.2 Indicaciones de daño genético por lípidos catiónicos en la vacuna de ARNm de Moderna. Según el informe de evaluación de la EMA sobre la vacuna Pfizer COVID-19, este fabricante no proporcionó ningún dato experimental sobre la posible citotoxicidad de su mezcla de lípidos (y la EMA cometió un grave error al dejar que se salieran con la suya). Por el contrario, Moderna, en su propia solicitud a la EMA, proporcionó algunos datos experimentales sobre su lípido catiónico patentado (SM-102). Dado que los dos lípidos son muy similares en estructura (ver Figura 11), no hay motivo para esperar una diferencia importante en la actividad citotóxica.

En los experimentos con animales de Moderna, Se contaron los eritrocitos *policromáticos* (glóbulos rojos), así como aquellos con *micronúcleos*. Los glóbulos rojos policromáticos son aquellos que acaban de terminar su diferenciación dentro de la médula ósea y se han deshecho de sus núcleos. En esta etapa, aún conservan su ARN ribosómico, lo que hace que aparezcan azulados en lugar de rojos en la tinción de Giemsa. Los cambios en el porcentaje de glóbulos rojos con esta característica indican cambios en la cinética de maduración de los eritrocitos. Los agentes genotóxicos pueden causar ambas, disminución [128] y aumento [129] en este parámetro. Se espera que las diferencias entre sexos sean pequeñas. Usando un ARNm que codifica luciferasa empaquetado en una mezcla de lípidos que contenía SM-102, Moderna encontró un nivel significativamente menor de policromasia de eritrocitos, pero solo en ratas macho. La diferencia de género informada plantea dudas sobre el poder estadístico de este estudio.

Usando otro modelo de ARNm y nuevamente una mezcla de lípidos que contenía SM-102, Moderna encontró "aumentos estadísticamente significativos en los eritrocitos micronucleados. . . en ambos sexos." Un llamado micronúcleo es un fragmento cromosómico que fue producido por daño cromosómico. [129, 130] y luego se quedó en el citoplasma cuando se expulsó el núcleo principal. El ensayo de micronúcleos se usa ampliamente para evaluar la genotoxicidad in vivo. [130].

El informe de la EMA sobre la vacuna Moderna [31] cita un estudio realizado por la empresa en el sentido de que la mayor abundancia de glóbulos rojos micronucleados podría deberse no a la genotoxicidad, sino a la eliminación impedida de estas células del torrente sanguíneo como consecuencia de la toxicidad de la vacuna en el bazo. Sin embargo, no se muestra ninguna prueba de esta afirmación; y el informe de la EMA afirma además que "se observó un fuerte aumento en el evento de iniciación molecular (MIE) 48 horas después de la administración final en el grupo de dosis más alta en ratas macho". Si bien no se brindan detalles sobre la naturaleza exacta de la MIE observada, un "aumento en los eventos de iniciación molecular" sugiere claramente un aumento real en la tasa de formación de células genéticamente dañadas en lugar de simplemente una disminución en su eliminación. Ciertamente, un informe tan incompleto y opaco como este no proporciona una base sólida para descartar el riesgo de genotoxicidad y proceder con la aprobación.

En conclusión, si bien los datos proporcionados por Moderna son incompletos, sugieren fuertemente que su lípido SM-102 es de hecho genotóxico. Esto concuerda con observaciones previas de genotoxicidad asociada con lípidos catiónicos similares en liposomas, revisadas por ejemplo por Inglut et al. [131]. A menos que se proporcione una prueba positiva de lo contrario, se debe suponer que lo mismo también se aplica al lípido estructuralmente análogo ALC-315 de Pfizer.

3.7.3 Sensibilidad de los linfocitos a los agentes citotóxicos. Como se señaló anteriormente, las especies reactivas de oxígeno también median en gran medida los efectos citotóxicos de la radiación ionizante. Un tipo de célula que es particularmente sensible a la radiación, pero también al daño genético infligido metabólicamente, son los linfocitos.³ Dado que los linfocitos son la columna vertebral del sistema inmunitario adaptativo, debemos esperar que la toxicidad de los lípidos catiónicos provoque inmunosupresión.

3.7.4 Resumen. Además del ARNm, el lípido catiónico contenido en las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna también presenta un riesgo de genotoxicidad. La EMA se equivocó al descuidar este riesgo y no insistir en su rigurosa evaluación experimental por parte del fabricante.

3.8 La evaluación de la EMA de las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19 no cumplió con las regulaciones de la UE. El proceso de evaluación de la EMA, tal como se documenta en los informes de evaluación [30,31], no cumplía las normas establecidas en varias directivas y reglamentos de la UE.

3.8.1 Incumplimiento de la presentación de estudios de mutagenicidad. La directiva más completa de la UE sobre la evaluación y aprobación de nuevos medicamentos es la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 2001 [133]. Si bien ha sido reemplazada en partes por directivas posteriores, la mayoría de sus disposiciones siguen vigentes. Esto incluye, en particular, la Parte 3 sobre pruebas toxicológicas y farmacológicas. Bajo el subtítulo *II. Realización de Pruebas*, párrafo *D. Potencial mutagénico* especifica que los estudios de mutagenicidad son obligatorios con cualquier sustancia nueva. Esta disposición es general y no se limita a ninguna categoría particular de medicamentos.

Tanto los lípidos sintéticos como los ARNm contenidos en las vacunas contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna son compuestos novedosos que hasta ahora no habían sido aprobados para su uso como parte de ningún otro medicamento. Así, al renunciar a la obligación de los fabricantes de presentar los estudios correspondientes, la EMA no hizo cumplir esta normativa vinculante y específica.

3.8.2 Las vacunas basadas en genes son una forma de “terapia avanzada”. La directiva mencionada anteriormente fue actualizada y reemplazada en parte por el reglamento CE n.º 1394 en 2007 [134]. Esta normativa introduce el concepto de “terapias avanzadas” (énfasis añadido):

(1) *Nuevo progreso científico en **biotecnología celular y molecular** ha llevado al desarrollo de terapias avanzadas, como la terapia génica. . .*

(2) *En la medida en que los productos de terapia avanzada se presenten con propiedades para tratar o de **prevención de enfermedades** en seres humanos, o que puedan ser utilizados o administrados*

³Véase en particular el ejemplo de la deficiencia de adenosina desaminasa, una enfermedad metabólica que provoca estrés genotóxico en todas las células del cuerpo y, sin embargo, erradica selectivamente los linfocitos, lo que provoca la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) [132].

a los seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas mediante ejerciendo principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

...

La relevancia de esta definición de "terapias avanzadas" es que, en virtud de los términos destacados en la cita, incluye inequívocamente las vacunas basadas en genes, a pesar de que la directiva 2009/120/ EC emitida posteriormente [135] excluye explícitamente las "vacunas contra enfermedades infecciosas" de su definición de "medicamentos de terapia génica".

3.8.3 Falta de aplicación de la evaluación del riesgo de integración del genoma. La Directiva (2009/120/EC) se ocupa exclusivamente de los "medicamentos de terapia avanzada", que, como se acaba de mostrar, incluye las vacunas basadas en genes. Establece que un enfoque basado en el riesgo "puede aplicarse" para determinar qué tipo de estudios se requerirán para su aprobación. En este contexto, se menciona explícitamente el "nivel de integración de las secuencias de ácidos nucleicos" en el genoma y el riesgo de oncogenicidad.

Sección 4 sobre *requisitos específicos con respecto al Módulo 4*, subpartida 4.1 en *todos los medicamentos de terapia avanzada*, establece que con las pruebas farmacológicas y toxicológicas, se deben dar las razones para la elección de modelos y experimentos. Podría decirse que esto implica también se debe proporcionar las razones para la *no* realización de ciertos estudios, como de hecho hizo la EMA en su escueta declaración de que "los componentes de la formulación de la vacuna son lípidos y ARN y no se espera que tengan potencial genotóxico". Por supuesto, como queda claro tanto por la evidencia anterior como por la demostración experimental de la integración del genoma de la vacuna, el razonamiento de la EMA era erróneo.

3.8.4 Resumen. La EMA ha fallado en su deber de proteger a la población de la UE de los riesgos genotóxicos inherentes a las vacunas Pfizer y Moderna COVID-19. Incluso sin comprender la ciencia relevante con la profundidad que deberíamos esperar de ella, la EMA podría haber evitado fácilmente este grave error adhiriéndose a la letra de las regulaciones existentes de la UE sobre medicamentos en general y sobre "terapias avanzadas" en particular.

Firmas

FIRMADO EN Waterloo, Ontario, Canadá, el 29 de abril de 2022



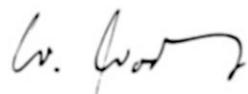
Dr. Michael Palmer

FIRMADO EN Martinsrade, Schleswig-Holstein, Alemania



Prof. Dr. Sucharit Bhakdi

FIRMADO EN Warder, Schleswig-Holstein, Alemania



Dr. Wolfgang Wodarg

Breve biografía de los autores.

Sucharit Bhakdi, MD, es profesor emérito de microbiología médica e inmunología y ex presidente del Instituto de Microbiología Médica e Higiene de la Universidad Johannes Gutenberg de Mainz. El Dr. Bhakdi ha realizado investigaciones experimentales sobre numerosos temas, incluido el sistema del complemento, las toxinas bacterianas, la malaria y la aterosclerosis.

Michael Palmer, MD, fue hasta marzo de 2022 profesor asociado de bioquímica en el Departamento de Química de la Universidad de Waterloo, Ontario, Canadá. Obtuvo una certificación de la junta en Microbiología Médica y Epidemiología de Enfermedades Infecciosas de la provincia alemana de Rhenania-Palatinado mientras trabajaba con el Dr. Sucharit Bhakdi en la Universidad de Mainz, Alemania. Su investigación se ha centrado en toxinas bacterianas y antibióticos lipopeptídicos, y su experiencia docente incluye microbiología médica, metabolismo y farmacología.

Wolfgang Wodarg, MD, es especialista en medicina interna pulmonar y bronquial, higiene y medicina ambiental, epidemiología y salud pública; Miembro Honorario de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa y ex Jefe del Comité de Salud de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa; ex miembro del parlamento federal alemán (el Bundestag); iniciador y portavoz de la comisión de estudio 'Ética y Derecho en la Medicina Moderna'; autor y profesor universitario.

Referencias

- [1] JPA Ioannidis: Tasa de mortalidad por infección de COVID-19 deducida de los datos de seroprevalencia. *Toro. Órgano Mundial de la Salud*.(2020), BLT.20.265892.URL:https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.20.265892.pdf.
- [2] JPA Ioannidis: Reconciliación de las estimaciones de la propagación global y las tasas de mortalidad por infección de COVID-19: una descripción general de las evaluaciones sistemáticas. *EUR. J. Clin. Investir*.5 (2021), e133554.medio:33768536.
- [3] Equipo de respuesta al COVID-19 de los CDC: enfermedad por coronavirus 2019 en niños: Estados Unidos, del 12 de febrero al 2 de abril de 2020. *MMWR. Informe semanal de morbilidad y mortalidad*69 (2020), 422–426.medio:32271728.
- [4] S. Tsabouri et al. : Factores de riesgo de gravedad en niños con enfermedad por coronavirus 2019: una revisión completa de la literatura. *Clínicas pediátricas de América del Norte*68 (2021), 321–338.medio:33228941.
- [5] JY Abrams et al. : Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo: una revisión sistemática. *J. Pediatría*.226 (2020), 45–54.medio: 32768466.
- [6] N. Rajapakse y D. Dixit: Infecciones humanas y nuevas por coronavirus en niños: una revisión. *Pediatría y salud infantil internacional*41 (2021), 36–55.medio:32584199.
- [7] Z. Wu y JM McGoogan: Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China. *JAMA*323 (2020), 1239.medio:32091533.
- [8] PA McCullough et al.: Tratamiento multifarmacológico secuencial altamente dirigido y multifacético de la infección ambulatoria temprana por SARS-CoV-2 de alto riesgo (COVID-19). *Revisiones en medicina cardiovascular*21 (2020), 517–530.medio:33387997.
- [9] PE Marik et al. : Una revisión de alcance de la fisiopatología de COVID-19. *En t. J. Immunopathol. Farmacol.* 35 (2021), 20587384211048026.medio:34569339.
- [10] C. Bernigaud et al. : ivermectina oral para un brote de sarna en un centro de atención a largo plazo: valor potencial en la prevención de COVID-19 y la mortalidad asociada. *Hermano J. Dermatol.*184 (2021), 1207– 1209. medio:33454964.
- [11] L. Caly et al.: El fármaco ivermectina aprobado por la FDA inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro. *Res. antivirales*.178 (2020), 104787.medio:32251768.
- [12] Anónimo: *La OMS recomienda que la ivermectina solo se use para tratar el COVID-19 dentro de los ensayos clínicos*. 2021.URL:<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advisesthat-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>.
- [13] LEB Galan et al.: Estudio aleatorizado de fase 2 sobre cloroquina, hidroxicloroquina o ivermectina en pacientes hospitalizados con manifestaciones graves de infección por SARS-CoV-2. *Patógenos y salud global*(2021), 1–8.medio:33682640.
- [14] H. Altarawneh et al.: Protección proporcionada por una infección previa contra la reinfección por SARS-CoV-2 con la variante Omicron. *medRxiv*(2022).hacer:10.1101/2022.01.05.22268782.
- [15] P. Borger et al.: *Informe de revisión de Corman-Drosten*. 2020.URL:<https://cormandrostenreview.es/>.
- [16] Illa: *El desastre de PCR. Génesis y Evolución de la “Prueba Drosten”*. Verlag Thomas Kubo, 2021. URL: <https://www.thomaskubo.de/the-pcr-disaster.html>.

- [17] JL Alejo et al. : Prevalencia y durabilidad de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 entre adultos estadounidenses no vacunados según la historia de COVID-19. *JAMA*327 (2022), 1085–1087.medio:35113143.
- [18] M. Hellerstein: ¿Cuáles son las funciones de los anticuerpos frente a una respuesta de células T duradera y de alta calidad en la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2? *Vacuna: X6* (2020), 100076.medio:32875286.
- [19] B. Killingley et al.: Seguridad, tolerabilidad y cinética viral durante el desafío humano con SARS-CoV-2 en adultos jóvenes. *Nat. Medicina*.(2022).medio:35361992.
- [20] NK Shrestha et al. : Necesidad de la vacunación COVID-19 en personas previamente infectadas. *medRxiv*(2021).hacer:10.1101/2021.06.01.21258176.
- [21] SS Nielsen et al.: SARS-CoV-2 provoca respuestas inmunitarias adaptativas robustas independientemente de la gravedad de la enfermedad. *EBioMedicina*68 (2021), 103410.medio:34098342.
- [22] A. Grifoni et al. : Objetivos de las respuestas de células T al coronavirus SARS-CoV-2 en humanos con enfermedad COVID-19 e individuos no expuestos. *Célula*181 (2020), 1489–1501.e15.medio:32473127.
- [23] N. Le Bert et al. : Inmunidad de células T específicas de SARS-CoV-2 en casos de COVID-19 y SARS, y controles no infectados. *Naturaleza*584 (2020), 457–462.medio:32668444.
- [24] P. Nordström et al.: Riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 y hospitalización por COVID-19 en personas con inmunidad natural e híbrida: un estudio retrospectivo de cohortes de población total en Suecia. *Lanceta Infectada. Dis.*(2022).hacer:10.1016/s1473-3099(22)00143-8.
- [25] S. Cao et al. : Detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 posterior al cierre en casi diez millones de residentes de Wuhan, China. *Nat. común*11 (2020), 5917.medio:33219229.
- [26] R. Wölfel et al.: Evaluación virológica de pacientes hospitalizados con COVID-2019. *Naturaleza*581 (2020), 465–469.medio:32235945.
- [27] K. Basile et al. : El cultivo celular de SARS-CoV-2 informa las evaluaciones de infectividad y aislamiento seguro durante COVID-19. *clin. Infectar. Dis.*(2020).medio:33098412.
- [28] Anónimo: *Documento informativo de la FDA: Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19*. 2020.URL:<https://www.fda.gov/media/144245/download>.
- [29] Anónimo: *Documento informativo de la FDA: Moderna mRNA-1273*. 2020.URL:<https://www.fda.gov/media/144452/download>.
- [30] Anónimo: *Informe de evaluación de la EMA: Comirnaty*. 2021.URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [31] Anónimo: *Informe de evaluación de la EMA: COVID-19 Vaccine Moderna*. 2021.URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [32] RW Frenck et al. : Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna BNT162b2 Covid-19 en adolescentes. *N. ingl. J.Med.*(2021).medio:34043894.
- [33] K. Ali et al. : Evaluación de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 en adolescentes. *N. ingl. J.Med.*(2021). medio: 34379915.
- [34] Y. Goldberg et al.: Protección y disminución de la inmunidad COVID-19 natural e híbrida (2021).hacer:10.1101/2021.12.04.21267114.
- [35] PD Thacker: Covid-19: Investigador denuncia problemas de integridad de datos en el ensayo de vacunas de Pfizer. *BMJ*(2021), n2635.hacer:10.1136/bmj.n2635.

- [36] KG Andersen et al.: El origen proximal del SARS-CoV-2. *Nat. Medicina*.26 (2020), 450–452.hacer: [10.1038/s41591-020-0820-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9).
- [37] C. Zhang et al. : La estructura de proteínas y el reanálisis de secuencias del genoma 2019-nCoV refuta a las serpientes como su huésped intermedio y la similitud única entre sus inserciones de proteínas de pico y el VIH-1. *Revista de investigación del proteoma*19 (2020), 1351–1360.medio:[32200634](https://doi.org/32200634).
- [38] B. Sørensen et al. : Biovacc-19: una vacuna candidata para Covid-19 (SARS-CoV-2) desarrollada a partir del análisis de su método general de acción para la infectividad. *Descubrimiento QRB1* (2020).hacer:[10.1017/qrd.2020.8](https://doi.org/10.1017/qrd.2020.8).
- [39] L. Yan et al. : Características inusuales del genoma del SARS-CoV-2 que sugieren una modificación de laboratorio sofisticada en lugar de una evolución natural y delimitación de su ruta sintética probable. *preimpresión*(2020).hacer:[10.5281/zenodo.4028830](https://doi.org/10.5281/zenodo.4028830).
- [40] L. Yan et al. : SARS-CoV-2 es un arma biológica sin restricciones: una verdad revelada a través del descubrimiento de un fraude científico organizado a gran escala. *preimpresión*(2020).hacer:[10.5281/zenodo.4073131](https://doi.org/10.5281/zenodo.4073131).
- [41] FP Bianchi et al.: Inmunogenicidad a largo plazo después de la vacuna contra el sarampión frente a la infección salvaje: un estudio de cohorte retrospectivo italiano. *Hum Vacuna Inmunotro*17 (2021), 2078–2084.medio:[33502929](https://doi.org/33502929).
- [42] RT Chen et al.: Un brote explosivo de sarampión de fuente puntual en una población altamente vacunada. Modos de transmisión y factores de riesgo de la enfermedad. *Soy. J. Epidemiol*.129 (1989), 173–82.medio: [2910058](https://doi.org/2910058).
- [43] BM Nkowane et al.: Brote de sarampión en una población escolar vacunada: epidemiología, cadenas de transmisión y el papel de los fracasos de la vacuna. *Soy. J. Salud Pública*77 (1987), 434–8.medio: [3826461](https://doi.org/3826461).
- [44] M. Paunio et al. : Brote explosivo de sarampión en la escuela: la exposición intensa puede haber resultado en un alto riesgo, incluso entre los revacunados. *Soy. J. Epidemiol*.148 (1998), 1103–10.medio:[9850133](https://doi.org/9850133).
- [45] LF Yeung et al.: Un brote de sarampión limitado en un internado estadounidense altamente vacunado. *Pediatría* 116 (2005), 1287–91.medio:[16322148](https://doi.org/16322148).
- [46] AA Latif et al.: *Informes de mutación SARS-CoV-2 (hCoV-19): Rastreador de ubicación*. 2021.URL:<https://outbreak.info/ubicación-informes>.
- [47] CM Brown et al.: Brote de infecciones por SARS-CoV-2, incluidas las infecciones por avance de la vacuna COVID-19, asociado con grandes reuniones públicas: condado de Barnstable, Massachusetts, julio de 2021. *MMWR. Informe semanal de morbilidad y mortalidad*70 (2021), 1059–1062.medio:[34351882](https://doi.org/34351882).
- [48] M. Bergwerk et al. : Infecciones de avance de Covid-19 en trabajadores de atención médica vacunados. *N. ingl. J.Med.*(2021).medio:[34320281](https://doi.org/34320281).
- [49] KM Sankary et al. : Casos innovadores de COVID-19 en veteranos vacunados de los Estados Unidos con lesiones y trastornos de la médula espinal. *Médula espinal*(2021).medio:[34404912](https://doi.org/34404912).
- [50] SV Subramanian y A. Kumar: Los aumentos en COVID-19 no están relacionados con los niveles de vacunación en 68 países y 2947 condados en los Estados Unidos. *EUR. J. Epidemiol.*(2021).medio: [34591202](https://doi.org/34591202).
- [51] KA Beattie: Análisis de impacto causal bayesiano mundial de la administración de vacunas en muertes y casos asociados con COVID-19: un análisis de grandes datos de 145 países. *Puerta de la investigación*(2021). hacer: [10.13140/RG.2.2.34214.65605](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.34214.65605).

- [52] OT Ng et al. : Impacto de la variante Delta y la vacunación en la tasa de ataque secundario de SARS-CoV-2 entre los contactos cercanos del hogar. *Registro de lanceta. Salud Oeste. Pac.*17 (2021), 100299.medio: [34746899](#).
- [53] A. Singanayagam et al.: Transmisión comunitaria y cinética de la carga viral de la variante delta del SARS-CoV-2 (B.1.617.2) en personas vacunadas y no vacunadas en el Reino Unido: un estudio de cohorte longitudinal prospectivo. *Lanceta Infectada. Dis.*(2021).hacer:[10.1016/s1473-3099\(21\)00648-4](#).
- [54] SA Madhi et al. : Inmunidad de la población sudafricana y Covid-19 grave con variante Omicron. *medRxiv*(2021).hacer:[10.1101/2021.12.20.21268096](#).
- [55] JR Pulliam et al.: Mayor riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 asociado con la aparición de la variante Omicron en Sudáfrica (2021).hacer:[10.1101/2021.11.11.21266068](#).
- [56] CH Hansen et al. : Efectividad de la vacuna contra la infección por SARS-CoV-2 con las variantes Omicron o Delta después de una serie de vacunación de dos dosis o refuerzo BNT162b2 o mRNA-1273: un estudio de cohorte danés. *medRxiv*(2021).hacer:[10.1101/2021.12.20.21267966](#).
- [57] SA Buchan et al. : Efectividad de las vacunas COVID-19 contra la infección por Omicron o Delta. *medRxiv*(2022).hacer:[10.1101/2021.12.30.21268565](#).
- [58] JR McGhee et al.: El sistema inmunitario de las mucosas: desde los conceptos fundamentales hasta el desarrollo de vacunas. *Vacuna*10 (1992), 75–88.hacer:[10.1016/0264-410x\(92\)90021-b](#).
- [59] Y. Kurono: El sistema inmunitario de las mucosas de las vías respiratorias superiores y los avances recientes en las vacunas de las mucosas. *Auris, nasus, laringe*(2021).hacer:[10.1016/j.anl.2021.07.003](#).
- [60] MH Kim et al. : Respuestas inmunitarias superiores inducidas por la inmunización intranasal con una vacuna basada en adenovirus recombinante que expresa la proteína Spike de longitud completa del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Más uno*14 (2019), e0220196.medio:[31329652](#).
- [61] K. Sano et al.: Vacunas antigripales inactivadas intranasales para la prevención de epidemias de gripe estacional. *Revisión experta de vacunas.*17 (2018), 687–696.medio:[30092690](#).
- [62] JK Simon et al.: Respuestas de IgA de la mucosa en voluntarios adultos sanos después de la administración por pulverización intranasal de una vacuna viva atenuada contra el sarampión. *clin. Vacuna Immunol.*18 (2011), 355–61.medio: [21228137](#).
- [63] RA Campbell et al. : Comparación de las coagulopatías asociadas con COVID-19 y sepsis. *Investigación y práctica en trombosis y hemostasia*5 (2021), e12525.medio:[34027292](#).
- [64] GH Frydman et al. : El papel potencial del factor de coagulación Xa en la fisiopatología de COVID-19: un papel para los anticoagulantes como agentes terapéuticos multimodales. *TH open: revista complementaria de trombosis y hemostasia*4 (2020), e288–e299.medio:[33043235](#).
- [65] Anónimo: *Vacuna de ARNm contra el SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 Declaración resumida del estudio farmacocinético [traducción al inglés]*. 2020.URL:<https://archive.org/details/pfizer-confidential-translated>.
- [66] Anónimo: *Vacuna de ARNm contra el SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 [Declaración resumida del estudio farmacocinético] (japonés)*. 2020.URL:https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf.
- [67] C. Magro et al. : Lesión microvascular asociada al complemento y trombosis en la patogénesis de la infección grave por COVID-19: un informe de cinco casos. *Res. transl.*220 (2020), 1–13.medio:[32299776](#).
- [68] CM Magro et al. : COVID-19 grave: un síndrome de vasculopatía viral multifacética. *Anales de patología diagnóstica.*50 (2021), 151645.medio:[33248385](#).

- [69] V. Francia et al. : La corona biomolecular de nanopartículas lipídicas para la terapia génica. *bioconjugador química*31 (2020), 2046–2059.medio:32786370.
- [70] R. Dal Magro et al. : Nanopartículas lipídicas sólidas modificadas con ApoE: una estrategia factible para cruzar la barrera hematoencefálica. *J.Control. Liberación*249 (2017), 103–110.medio:28153761.
- [71] B. Shilhavy: *42.507 muertos, 3.984.978 heridos después de las vacunas COVID en la base de datos europea de reacciones adversas*. 2022.URL:<https://healthimpactnews.com/2022/42507-dead-3984978-lesionado-siguiendo-covid-vaccines-in-european-database-of-adverse-reactions/>.
- [72] Anónimo: *AbrirVAERS*. 2021.URL:<https://www.openvaers.com/>.
- [73] Anónimo: *¿Se eliminan todas las semanas los registros de VAERS para las vacunas contra el covid-19? Sí*. 2021.URL: <https://vaersanalysis.info/2021/06/10/are-vaers-records- being-deleted-everyweek/>.
- [74] Sr. Skidmore: *¿Cuántas personas murieron por las vacunas de Covid-19?*2022.hacer:10.13140/RG.2.2.36134.19522.
- [75] RB Brown: Lecciones de salud pública aprendidas de los sesgos en la sobreestimación de la mortalidad por coronavirus. *Desastre Med. Preparación de Salud Pública*.(2020), 1–24.medio:32782048.
- [76] Anónimo: *Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. Il present report è basato sui dati aggiornati al 17 Marzo 2020*. 2020.URL:https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf.
- [77] K.Pueschel: *Patólogo forense: nadie en Hamburgo ha muerto solo de COVID-19*. 2020.URL: <https://gatesofvienna.net/2020/05/patólogo-forense-nadie-en-hamburgo-ha-muerto-de-covid-19-solo/>.
- [78] S. Biswas et al. : Coágulos de sangre en pacientes con COVID-19: Simplificando el curioso misterio. *Medicina. Hipótesis* 146 (2021), 110371.medio:33223324.
- [79] S. Buonvino y S. Melino: Nuevo patrón de consenso en Spike CoV-2: implicaciones potenciales en el proceso de coagulación y fusión célula-célula. *Descubrimiento de la muerte celular*6 (2020), 134.medio:33262894.
- [80] B. Siripanthong et al. : Reconocimiento de la miocarditis relacionada con COVID-19: la posible fisiopatología y la guía propuesta para el diagnóstico y manejo. *Ritmo cardíaco*17 (2020), 1463–1471. medio:32387246.
- [81] Anónimo: *Datos de la vacuna OpenVAERS COVID*. 2021.URL:<https://www.openvaers.com/covid-data>.
- [82] TT Shimabukuro et al. : Hallazgos preliminares de la seguridad de la vacuna mRNA Covid-19 en personas embarazadas. *N. ingl. J.Med.*384 (2021), 2273–2282.medio:33882218.
- [83] Anónimo: *Fe de erratas: Hallazgos preliminares de la seguridad de la vacuna mRNA Covid-19 en personas embarazadas*. *N. ingl. J.Med.*(2021).medio:34496171.
- [84] Anónimo: *Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización de PF-07302048 (BN162B2) recibidos hasta el 28 de febrero de 2021*. 2021.URL:<https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>.
- [85] V. Furer et al. : Herpes zoster después de la vacunación con covid-19 de ARNm BNT162b2 en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes: una serie de casos. *reumatología*(2021).medio: 33848321.
- [86] A. Català et al.: Reacciones cutáneas tras la vacunación contra el SARS-COV-2: un estudio transversal español de 405 casos. *Hermano J. Dermatol.*(2021).medio:34254291.

- [87] L. Channa et al. : Reactivación del herpes zoster después de la vacunación con ARNm-1273 (Moderna) SARS-CoV-2. *Informes de casos JAAD*15 (2021), 60–61.medio:[34316506](#).
- [88] DE McMahon et al.: Reacciones cutáneas notificadas después de la vacunación contra el COVID-19 de Moderna y Pfizer: un estudio basado en registros de 414 casos. *Mermelada. Academia Dermatol.*85 (2021), 46–55.medio: [33838206](#).
- [89] SMC Tirado y K.-J. Yoon: mejora dependiente de anticuerpos de la infección y la enfermedad del virus. *Inmunología viral*16 (2003), 69–86.medio:[12725690](#).
- [90] C.-T. Tseng et al. : La inmunización con vacunas contra el coronavirus del SARS conduce a una inmunopatología pulmonar en el desafío con el virus del SARS. *Más uno*7 (2012), e35421.medio:[22536382](#).
- [91] F. Negro: ¿El realce dependiente de anticuerpos está jugando un papel en la patogénesis de COVID-19? *Suiza Med. Semanal*.150 (2020), w20249.medio:[32298458](#).
- [92] JA Tetro: ¿COVID-19 está recibiendo ADE de otros coronavirus? *Microbios e infección*22 (2020), 72–73. medio:[32092539](#).
- [93] D. Baltimore: ADN polimerasa dependiente de ARN en viriones de virus tumorales de ARN. *Naturaleza*226 (1970), 1209–11.medio:[4316300](#).
- [94] S. Spiegelman et al.: Caracterización de los productos de polimerasas de ADN dirigidas por ARN en virus de ARN oncogénicos. *Naturaleza*227 (1970), 563–7.medio:[4317039](#).
- [95] Y. Sakaki et al.: La familia de primates LINE-1 puede codificar una proteína similar a la transcriptasa inversa. *Harb de primavera fría. Síntoma cuant. Biol.*51 Parte 1 (1986), 465–9.medio:[2438081](#).
- [96] P. Klenerman et al.: Un virus de ARN no retroviral persiste en forma de ADN. *Naturaleza*390 (1997), 298–301.medio:[9384383](#).
- [97] MB Geuking et al.: La recombinación de retrotransposón y virus de ARN exógeno da como resultado una integración de ADNc no retroviral. *Ciencia*323 (2009), 393–6.medio:[19150848](#).
- [98] C. Esnault et al.: Los retrotransposones LINE humanos generan pseudogenes procesados. *Nat. Gineta*.24 (2000), 363–7.medio:[10742098](#).
- [99] R. Cordaux y MA Batzer: El impacto de los retrotransposones en la evolución del genoma humano. *Reseñas de la naturaleza. Genética*10 (2009), 691–703.medio:[19763152](#).
- [100] W. Ding et al.: Elementos L1, pseudogenes procesados y retrogenes en genomas de mamíferos. *Vida IUBMB*58 (2006), 677–85.medio:[17424906](#).
- [101] I. Ovchinnikov et al. : Caracterización genómica de inserciones LINE-1 humanas recientes: evidencia que respalda la inserción aleatoria. *Genoma Res.*11 (2001), 2050–8.medio:[11731495](#).
- [102] CR Beck et al.: LINE-1 Elements in Structural Variation and Disease. *año Rev. Genómica Hum. Gineta*.12 (2011), 187–215.medio:[21801021](#).
- [103] JR Kemp y MS Longworth: Crossing the LINE Hacia la inestabilidad genómica: LINE-1 Retro-transposición en Cáncer. *Parte delantera. química*3 (2015), 68.medio:[26734601](#).
- [104] S. Kubo et al. : retrotransposición L1 en células somáticas humanas primarias y que no se dividen. *proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos*103 (2006), 8036–41.medio:[16698926](#).
- [105] I. Georgiou et al.: Expresión de ARN de retrotransposón y evidencia de eventos de retrotransposición en ovocitos humanos. *Tararear. mol. Gineta*.18 (2009), 1221–8.medio:[19147684](#).

- [106] VA Belyi et al.: Herencia inesperada: integraciones múltiples de secuencias antiguas de bornavirus y ebolavirus/marburgvirus en genomas de vertebrados. *Patog de PLoS.6* (2010), e1001030. medio: [20686665](#).
- [107] M. Horie et al. : Elementos de virus de ARN no retrovirales endógenos en genomas de mamíferos. *Naturaleza* 463 (2010), 84–7.medio:[20054395](#).
- [108] M. Horie y K. Tomonaga: Fósiles no retrovirales en genomas de vertebrados. *virus3* (2011), 1836–48.medio:[22069518](#).
- [109] A. Katzourakis y R.J Gifford: Elementos virales endógenos en genomas animales. *PLoS Genet.6* (2010), e1001191.medio:[21124940](#).
- [110] S. Chiba et al. : Endogenización generalizada de secuencias genómicas de virus de ARN no retrovirales en genomas de plantas. *Patog de PLoS.7* (2011), e1002146.medio:[21779172](#).
- [111] EV Koonin: domesticación de los astutos: nuevos genes eucariotas de virus de ARN. *BMC Biol.8* (2010), 2.medio:[20067611](#).
- [112] H. Liu et al. : Transferencia génica horizontal generalizada de virus de ARN de doble cadena a genomas nucleares eucarióticos. *J.Virol.84* (2010), 11876–87.medio:[20810725](#).
- [113] O. Dhellin et al. : diferencias funcionales entre el retrotransposón LINE humano y retroviral transcriptasas inversas para la transcripción inversa de ARNm in vivo. *EMBÓ J.16* (1997), 6590–602. medio:[9351839](#).
- [114] M. Alden et al.: Transcripción inversa intracelular de la vacuna de ARNm de COVID-19 de Pfizer BioNTech BNT162b2 in vitro en línea celular de hígado humano. *Cuestiones actuales en biología molecular*44 (2022), 1115–1126.hacer:[10.3390/cimb44030073](#).
- [115] L. Zhang et al.: El ARN del SARS-CoV-2 con transcripción inversa puede integrarse en el genoma de células humanas cultivadas y puede expresarse en tejidos derivados de pacientes. *proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos* 118 (2021).medio:[33958444](#).
- [116] K. Röltgen et al. : Impresión inmunológica, amplitud del reconocimiento de variantes y respuesta del centro germinal en la infección y vacunación humana por SARS-CoV-2. *Celúla*(2022).medio:[35148837](#).
- [117] S. Bansal et al.: Innovador: la vacunación con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) induce la vacunación con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) antes del desarrollo de anticuerpos: un mecanismo novedoso para la activación inmunitaria mediante vacunas de ARNm. *J. Immunol.207* (2021), 2405–2410.medio: [34654691](#)
- [118] U. Sahin et al. : Terapias basadas en ARNm: desarrollo de una nueva clase de medicamentos. *Nat. Rev. Descubrimiento de Drogas.* 13 (2014), 759–780.medio:[25233993](#).
- [119] O. Andries et al.: N1-EI ARNm incorporado con metilpseudouridina supera a la pseudouridina-incorporó ARNm al proporcionar una expresión de proteína mejorada y una inmunogenicidad reducida en líneas celulares de mamíferos y ratones. *J.Control. Liberación*217 (2015), 337–344.hacer: [10.1016/j.jconrel.2015.08.051](#).
- [120] N. Pardi et al.: Las vacunas de ARNm modificadas con nucleósidos inducen respuestas de células B auxiliares foliculares T potentes y del centro germinal. *Exp. J. Medicina.*215 (2018), 1571–1588.medio:[29739835](#).
- [121] BR Anderson et al. : La incorporación de pseudouridina en el ARNm mejora la traducción al disminuir ishing PKR activación. *Ácidos Nucleicos Res.*38 (2010), 5884–92.medio:[20457754](#).

- [122] BR Anderson et al.: Las modificaciones de nucleósidos en el ARN limitan la activación de la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa y aumentan la resistencia a la escisión por la RNasa L. *Ácidos Nucleicos Res.*39 (2011), 9329–9338. hacer:[10.1093/nar/gkr586](https://doi.org/10.1093/nar/gkr586).
- [123] K. Karikó et al. : La incorporación de pseudouridina en el ARNm produce un vector no inmunogénico superior con mayor capacidad de traducción y estabilidad biológica. *mol. El r.*16 (2008), 1833–40.medio: [18797453](https://doi.org/10.1093/mol/16.18.1833).
- [124] N. Van de Water et al.: Una delección de 20,7 kb dentro del gen del factor VIII asociado con la inserción del elemento LINE-1. *trombo. Hemost.*79 (1998), 938–42.medio:[9609225](https://doi.org/10.1182/blood.V79.11.938).
- [125] FJT Staal et al.: Sola dosis facit venenum. Leucemia en ensayos de terapia génica: una cuestión de vectores, inserciones y dosis? *Leucemia*22 (2008), 1849–1852.medio:[18769449](https://doi.org/10.1038/leu.2008.1849).
- [126] S. Hacein-Bey-Abina et al. : Oncogénesis de inserción en 4 pacientes después de la terapia génica mediada por retrovirus de SCID-X1. *J. Clin. Invertir.*118 (2008), 3132–42.medio:[18688285](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708855).
- [127] W. Doerfler: Vacunas Covid-19 basadas en ADN de vector adenoviral y ARNm de SARS-CoV-2: posible integración en el genoma humano: ¿se expresan los genes adenovirales en vacunas basadas en vectores? *Resolución de virus*302 (2021), 198466.medio:[34087261](https://doi.org/10.1002/viro.1430).
- [128] Y. Suzuki et al. : La prueba de micronúcleos y la eritropoyesis. Efectos de la eritropoyetina y un mutagen en la relación de eritrocitos policromáticos a normocromáticos (relación P/N). *mutagénesis*4 (1989), 420–4.medio:[2516221](https://doi.org/10.1002/mut.25162).
- [129] JA Heddle et al.: La inducción de micronúcleos como medida de genotoxicidad. un informe de la Programa Gene-Tox de la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. *Mutat. Res.*123 (1983), 61–118.medio: [6888413](https://doi.org/10.1016/0167-5326(83)90001-1).
- [130] S. Sommer et al. : Ensayo de micronúcleos: el estado del arte y las direcciones futuras. *En t. J. Mol. ciencia*21 (2020).medio:[32102335](https://doi.org/10.1002/ctm2.1023).
- [131] CT Inglut et al.: Consideraciones inmunológicas y toxicológicas para el diseño de liposomas. *nanomateriales*10 (2020).medio:[31978968](https://doi.org/10.1002/nano.202001001).
- [132] WL Nyhan: Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas. *mol. Gineta. metab.*86 (2005), 25–33.medio:[16176880](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2005.01.001).
- [133] Anónimo: *Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, sobre el código comunitario relativo a los medicamentos de uso humano*. 2001.URL:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=ES>.
- [134] Anónimo: *Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004*. 2007.URL:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=ES>.
- [135] Anónimo: *Directiva 2009/120/CE de la Comisión, de 14 de septiembre de 2009, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa al código comunitario relativo a los medicamentos de uso humano en lo que respecta a los medicamentos de terapia avanzada*. 2009.URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009L0120>.